IMMUNOLOGIE UND THERAPIE DER SARKOIDOSE

DARGESTELLT AM KRANKENGUT DER UNIVERSITÄT BONN DER JAHRE 1971 bis 1976

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

GÜNTER ARNOLDS
aus Heinsberg

BONN 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0062

IMMUNOLOGIE UND THERAPIE DER SARKOIDOSE

DARGESTELLT AM KRANKENGUT DER UNIVERSITÄT BONN DER JAHRE 1971 bis 1976

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

GÜNTER ARNOLDS
aus Heinsberg

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. K. H. Schwabe
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. T. Magnussen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Tuberkuloseabteilung der
Medizinischen Klinik der Universität Bonn.
Chefarzt Prof. Dr. K. H. Schwabe

Druck: U C S GmbH, Sandkaule 9-11, 53 Bonn

- M E I N E N E L T E R N -

INHALT

Einführung S. 7

Ätiologie S. 8

Immunologie S. 9

1. Einführung S. 9
   1.1 Bedeutung der immunologischen Aspekte der Sarkoidose S. 9
   1.2 Immunologische Charakteristika der Sarkoidose S. 9

2. Das zelluläre Immunsystem S. 9
   2.1 Allgemeines S. 9
   2.2 Das System der T-Lymphozyten S. 10
      2.2.1 Anzahl und Verteilung S. 10
      2.2.2 Die Tuberkulinreaktion S. 10
      2.2.3 Die paradoxe Antwort S. 11
      2.2.4 Ergebnisse aus Lymphozytenkulturen S. 12
         a) Transformierbarkeit S. 12
         b) Produktion des Makrophagen-Inhibitions-Faktors (MIF) S. 13
         c) Lymphozytolyse S. 13
         d) Beziehung zwischen T-Zell-Eigenschaften und klinischem Bild S. 14
   2.3 Das System der Makrophagen S. 14
   2.4 Der Kveim-Test S. 15

3. Das humorale Immunsystem S. 16
   3.1 Anzahl der B-Lymphozyten S. 16
   3.2 Die Immunglobuline (Ig) S. 16
   3.3 Zusammenfassung S. 17

4. Immunkomplexe S. 17

5. Konzept der Immunologie der Sarkoidose S. 19

Therapie S. 21

1. Allgemeines S. 21

2. Therapie der akuten Form der Sarkoidose S. 22

3. Therapie der chronischen Form der Sarkoidose S. 23
3.1 Therapie mit Corticosteroiden S. 24
3.1.1 Chemische Natur und Wirkungsweise S. 24
3.1.2 Spezielle Wirkungsweise bei Sarkoidose S. 24
a) Stabilisierung cytoplasmatischer Membranen S. 25
b) Unterdrückung der Freisetzung von Kininen S. 26
c) Hemmung der Antikörperbildung S. 26
d) Wirkung auf fibrosierende Prozesse S. 26
3.1.3 Indikation der Corticosteroidbehandlung S. 27
3.1.4 Dosierung und Art der Verabreichung S. 30
3.1.5 Behandlungsergebnisse S. 32
3.1.6 Nebenwirkungen S. 34
3.1.7 Würdigung S. 35
3.2 Therapie mit D-Penicillamin S. 36
3.2.1 Chemische Natur und allgemeine Wirkungseigenschaften S. 36
3.2.2 Beeinflussung des Bindegewebes S. 37
3.2.3 Indikation S. 38
3.2.4 Art der Verabreichung S. 39
3.2.5 Behandlungs-Ergebnisse S. 39
3.2.6 Nebenwirkungen S. 40
3.3 Therapie mit Immunsuppressiva S. 41
3.3.1 Art der bei Sarkoidose verwandten IS S. 41
3.3.2 Wirkungsweise S. 41
3.3.3 Indikation S. 41
3.3.4 Dosierung S. 42
3.3.5 Behandlungsergebnisse S. 42
3.3.6 Nebenwirkungen S. 42
3.4 Kombinations-Therapie S. 43
3.4.1 Begründung einer Kombinations-Therapie S. 43
3.4.2 Kombinationsmöglichkeiten S. 43
3.5 Sonstige medikamentöse Therapiemöglichkeiten S. 44
3.5.1 Antiphlogistika S. 44
3.5.2 Chloroquin (Resochin^{R}) S. 44
3.5.3 Oxyphenbutazon (Tanderil^{R}) S. 44
3.5.4 Antituberkulotica S. 44

3.5.5 Kaliumparaaminobenzoat (Potaba®) S. 45
3.5.6 Zytostatika S. 45
3.5.7 Spirolactone (Aldactone®) S. 45

4. Konzept der Therapie der Sarkoidose S. 46

Auswertung der Krankengeschichten S. 48

1. Kasuistik S. 48

2. Allgemeines S. 64
2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung S. 64
2.2 Anzahl pro Jahr S. 65
2.3 Verdachtsdiagnose S. 66
2.4 Subjektive Beschwerden S. 66

3. Befund S. 67
3.1 Röntgenbefund S. 67
3.2 Extrathorakale Manifestationen S. 67
3.3 Histologischer Befund S. 67
3.4 Lungenfunktion S. 68
3.5 Tuberkulintest S. 69
3.6 Nebenbefunde S. 70

4. Laborwerte S. 70
4.1 Das Blutbild S. 70
4.2 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit S. 73
4.3 Elektrophorese S. 74

5. Therapie S. 78
5.1 Dauer des stationären Aufenthaltes S. 78
5.2 Dauer der ambulanten Beobachtung S. 78
5.3 Art der Therapie S. 79
5.3.1 Art der Medikation S. 79
5.3.2 Dosierung und Dauer S. 79
5.4 Behandlungsergebnisse S. 80
5.4.1 Ohne medikamentöse Therapie S. 80
5.4.2 mit Tuberkulostatika S. 80
5.4.3 mit Corticoiden S. 81
5.4.4 mit D-Penicillamin (DP) S. 84
5.4.5 mit Imurek® S. 88
5.4.6 mit Aldactone® S. 88

6. Zusammenfassung S. 89

Einführung

Die Sarkoidose ist eine Krankheit, die seit ihrer Erstbeschreibung denjenigen, die sich mit ihr befaßten, immer wieder Rätsel aufgab und wohl weiterhin aufgeben wird bis die eine maßgebliche Frage nach dem Woher, nach dem ätiologisch wirksamen Agens oder Prozeß, auf das oder den die Krankheit zweifelsfrei zurückgeführt werden kann, beantwortet sein wird. Gerade diese Unsicherheit und Ungewißheit ist es natürlich, die den Anreiz zu immer weitergehenden Nachforschungen und zur Entwicklung immer differenzierterer Hypothesen bietet, was sich in der Unzahl der Veröffentlichungen zu diesem Thema gerade in den letzten Jahren äußert. Aus dem gleichen Grunde aber können viele Beobachtungen und Ergebnisse nur Stückwerk bleiben.

Die vorliegende Arbeit stellt sich nun die Aufgabe, die Probleme der Immunologie und der Therapie der Sarkoidose an hand von Veröffentlichungen der letzten Jahre zusammenfassend zu diskutieren und durch die Darstellung der Behandlungsergebnisse, die in den Jahren 1971 - 1976 bei 40 Sarkoidosekranken an der Bonner Universitätsklinik erzielt wurden, zu deren weiterer Klärung beizutragen. Dabei soll auf weitere Aspekte der Sarkoidose nur so weit eingegangen werden, als es zum Verständnis und zur Erläuterung der zur gestellten Thematik gehörenden Bereiche notwendig ist.

Bis heute wird die Sarkoidose definiert als generalisierte epitheloidzellige Granulomatose unbekannter Ätiologie.

Ätiologie

Da im folgenden häufig von dem "ursächlichen Agens" die Rede sein wird, seien den Kapiteln über Immunologie und Therapie einige Bemerkungen zur Ätiologie vorangestellt. In dieser Hinsicht werden heute im wesentlichen folgende Theorien diskutiert:

- Die Theorie von der tuberkulösen Ätiologie der Sarkoidose wird allgemein ablehnend betrachtet(15 / 75 / 84 / 94).
- Ebenso findet die Mykobakteriophagentheorie von MANKIEWICZ heute kaum noch Zuspruch, da bestätigende Ergebnisse fehlen (17 / 99).
- Eine virale Infektion wird diskutiert auf Grund der erhöhten Antikörpertiter gegen verschiedene Viren (18).
- Multifaktorielle Genese der Krankheit (63).
- Ursache für die Krankheit könnte auch eine Veränderung im immunologischen System und damit in der Reaktionslage des Organismus sein, wobei fraglich bleibt, wie durch diese Veränderung allein das charakteristische Bild der Sarkoidose entsteht.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß die Frage nach der Ätiologie der Sarkoidose weiterhin ungelöst bleibt. Es besteht allerdings in weiten Kreisen die Tendenz, einen lebenden Erreger zu vermuten, der wahrscheinlich auf aerogenem Weg in den Organismus eindringt(5 / 34). Dieser Erreger bzw. ein Teil von ihm könnte als Antigen wirken und zu immunologischen Reaktionen führen, die dann das charakteristische Erscheinungsbild der Sarkoidose hervorrufen (siehe unten).

Immunologie

1. Einführung

1.1 Bedeutung der immunologischen Aspekte der Sarkoidose

Die Immunologie der Sarkoidose ist sicher derjenige Aspekt dieser Krankheit, der in den letzten Jahren am meisten Beachtung gefunden hat. Nicht zuletzt dank der verfeinerten Untersuchungsmethoden, wie z.B. der Untersuchungen in Lymphozytenkulturen, konnten auch bei der Sarkoidose Fortschritte im Verständnis dieses Krankheitsbildes gemacht werden. Es herrscht weitgehend Einigkeit darüber, daß, welches auch immer die Vorstellungen über Ätiologie, Pathogenese und Klinik der Sarkoidose sein mögen, im Mittelpunkt aller Erwägungen die Beteiligung des Immunsystems steht. Die Klärung dieser Probleme könnte den "Schlüssel zum Geheimnis der Sarkoidose überhaupt" (27) abgeben.

1.2. Immunologische Charakteristika der Sarkoidose

- Depression der zellulären Immunität
- Negativierung der sekundären Immunantwort
- Schwierigkeit, eine primäre Antwort zu entwickeln
- Proliferation der B-Lymphozyten
- Hyperreaktivität der humoralen Immunität
- Antikörper gegen Viren
- Kveimsches Phänomen (40 / 56)

2. Das zelluläre Immunsystem

2.1 Allgemeines

Die Veränderungen am zellulären Immunsystem sind besonders charakteristisch für dieses Krankheitsbild. Trotz dieser Veränderungen ist allerdings die schützende Funktion der zellulären Immunität offensichtlich nicht allzu sehr beeinträchtigt, da Sarkoidose-Kranke im Gegensatz zu solchen mit M. Hodgkin nicht

ungewöhnlich anfällig gegen Pilz- und Virusinfektionen sind (76).

2.2 Das System der T-Lymphozyten

2.2.1 Anzahl und Verteilung

Die totale Lymphozytenzahl bei Sarkoidose-Patienten (1328 ± 614) ist bedeutend geringer als bei gesunden Kontrollpersonen (1876 ± 359). Ebenso ist die Absolutzahl der T-Zellen stark vermindert (827 ± 454 gegen 1692 ± 415), wie auch der relative Anteil der T-Zellen an der Gesamtzahl signifikant vermindert ist (14 / 86 / 95). Möglicherweise findet eine Selektion der T-Zellen im Organismus statt, da solche aus dem peripheren Blut andere Eigenschaften zeigten als solche aus Lymphknoten (96).

2.2.2 Die Tuberkulinreaktion

Die Verminderung oder Negativität der Tb-Reaktion (und damit die Beeinträchtigung der Immunreaktion vom verzögerten Typ) war das erste immunologische Symptom der Sarkoidose, das ins Blickfeld des Interesses trat. Ca. 70 - 80 % der Sarkoidose-Kranken (9 / 15 / 45 / 84) weisen eine erniedrigte Tb-Empfindlichkeit auf. Eine negative Tb-Reaktion schließt dabei wohl weitgehend eine Tuberkulose aus. Eine hohe Tb-Empfindlichkeit (bei 0,1 TE pos.) kommt auch bei eindeutig gesicherter akuter Sarkoidose vor. Eine sehr hohe Tb-Empfindlichkeit schließt jedoch eine Sarkoidose nicht endgültig aus. Es ist nur als gesichert anzunehmen, daß mit zunehmender Chronizität der Sarkoidose der Tuberkulintest häufig wieder eher positiv ausfällt.
Die Tb-Empfindlichkeit läßt sich von tb-positiven Spendern mittels deren Lymphozyten temporär auf Sarkoidose-Kranke übertragen. Dies wird wahrscheinlich ermöglicht durch den in den Spenderlymphozyten gebildeten und nur zellgebunden übertragbaren Transfer-Faktor, der an die Rezeptoren der Empfängerlymphozyten gebunden wird und eine immunogene Wirkung auf die Empfänger-Immunzellen ausübt. Dieser Vorgang kann bei Sarkoidose-Kranken jedoch nur dann ablaufen, wenn gegenüber der Norm gesunder Probanden erhöhte Mengen an T-Lymphozyten übertragen werden. Es wird vermutet, daß die Oberflächen-

rezeptoren der Lymphozyten dabei noch durch andere Faktoren blockiert und dadurch ihre Reaktivität herabgesetzt sein könnten. Dabei wird angenommen, daß die Funktionen ansonsten intakt sind (66).
Als Ursache der erschwerten passiven Übertragbarkeit der Tuberkulinsensitivität auf Patienten mit aktiver Sarkoidose wird also sowohl eine quantitative wie eine qualitative Beeinträchtigung der T-Lymphozyten angesehen (15 / 64). Neben der Tuberkulinreaktion sind in gleicher Weise auch andere Immunreaktionen vom Spättyp vermindert (56 / 76). Es wurde beobachtet, daß diese Erscheinungen besonders im aktiven Stadium der Krankheit (Stadium I + II) besonders ausgeprägt waren, während im (fibrotischen) Stadium III oder nach Ausheilung ein Trend zum Verhalten gesunder Personen festgestellt wurde (31). Nach SCHUMACHER bedeutet die negative Tuberkulinreaktion einen Hinweis auf die Reduktion der zellulären Immunität, wie sie ähnlich bei der Lepra auftritt. Dabei ist der Defekt der zellulären Immunität nicht Ursache, sondern Folge der granulomatösen Erkrankung, da durch die Wucherung von epitheloidzelligen Granulomen die T-Lymphozyten aus den parakortikalen Arealen der Lymphknoten und den perivasculären Anteilen der Milz verdrängt werden. Die B-Zellen in den Peyr'schen Plaques bleiben unverändert. Somit ergibt sich eine sekundäre Störung der T-Zell-Funktion (93).

2.2.3 Die paradoxe Antwort

50 % der tuberkulinnegativen Sarkoidose-Patienten reagieren positiv bei Verabreichung von Corticoiden. Während also Corticoide normalerweise Lymphozyten-Reaktionen unterdrücken (siehe unten), ermöglichen sie hier die positive Hautreaktion (Paradoxical Skin Response). GROSS fand, daß keiner von 8 Patienten mit dieser PSR auf Injektion von Lymphokinen mit der bei Gesunden üblichen lokalen Entzündungsreaktion reagierten. Selbst wenn also die Lymphozyten in Ordnung wären und Lymphokine als Reaktion auf das Antigen in normalem Maße produzierten, könnte nach GROSS der Organismus nicht reagieren. Es gibt also offensichtlich neben der Beeinträchtigung der Lymphozyten selber einen Block im Ausdruck der Immunreaktion vom verzögerten Typ, der jenseits der Stufe der Lymphozytenfunktion liegt. Dieser lokale Immundefekt, der an

mehreren Stellen im Zug der Ereignisse zwischen Stimulation und klinischer Antwort liegen kann, wird offensichtlich durch Corticoide korrigiert und dadurch sekundär eine Reaktion der noch intakten Lymphozyten ermöglicht (43 / 76).

2.2.4 Ergebnisse aus Lymphozytenkulturen

Neben diesen mit auf die Lymphozyten zurückzuführenden Beobachtungen konnten in vitro weitere Eigenschaften dieser Zellen festgestellt werden, die zum Verständnis ihrer Reaktion in vivo beitragen können:

a) Transformierbarkeit

Unter Transformation versteht man eine Größenzunahme der Lymphozyten mit Lockerung der Chromatinstruktur, gesteigerter RNS-Synthese, erhöhte Glykogensynthese und vermehrte Lysosomen, verbunden mit dem Auftreten mehrkerniger Zellen und vermehrter Mitosen (65) - Vorgänge, die in geringem Maße spontan, in besonderem Maße jedoch bei Zusatz eines Antigens ablaufen und also einen stimulierten Zustand der Zelle repräsentieren. Das Ausmaß der Transformation kann als Maßstab für die zelluläre Reaktivität benutzt werden (15 / 65).
Bei Patienten mit Sarkoidose wurden in dieser Hinsicht folgende Beobachtungen gemacht:

- Erhöhte Spontantransformation
- Verminderte Stimulierbarkeit durch Phytohämagglutinin (PHA). durch Antigene, die normalerweise von einer Immunreaktion vom verzögerten Typ begleitet werden
- Erhöhte Stimulierbarkeit durch Kveimmaterial (14)

Die erhöhte Spontantransformation - Stadium I + II: 18 %, Stadium III: 8 % gegen Norm: 5 %- könnte darauf hindeuten, daß im aktiven Stadium der Sarkoidose ein Antigen bereits an der Oberfläche der Lymphozyten fixiert ist, so daß deshalb die Transformationsrate in der Kultur ohne weiteren Zusatz höher liegt als bei gesunden Vergleichsfällen.

Die Stimulierbarkeit durch PHA (44 % bei Stadium I/II gegen 78 % bei Stadium III und 95 % bei Gesunden) und durch andere natürliche Antigene (Tuberkulin usw.) ist stark vermindert. Zur Erklärung existieren verschiedene Hypothesen: Es könnte sich um eine Blockierung der Oberflächenrezeptoren (recognition site) der Zellen durch einen anderen Faktor oder immunologischen Vorgang handeln (65). Ebenso könnte eine funktionelle Beeinträchtigung im Sinne einer Störung der Synthese des "Transfer-Faktors" vorliegen, wodurch die Übertragung der zytergischen Reaktionsfähigkeit sensibilisierter Lymphozyten auf nicht-sensibilisierte verhindert und damit die Transformationsrate verringert wird (45). Auch von anderen Autoren wird eine zellabhängige Hemmung der T-Zell-Funktion vermutet (96).
Die verstärkte Transformation bei Zusatz von Kveim-Material läßt vermuten, daß hierbei eine Sensibilisierung vorliegt und diese Substanz also wohl das erregende Agens in irgendeiner Form (ganz oder als Hapten) enthält (15 / 65).

b) Produktion des Makrophagen-Inhibitions-Faktors (MIF)

Trotz der antigen-induzierten reduzierten Lymphozytentransformation produzieren die Lymphozyten von Sarkoidose-Kranken nach Zusatz von Kveim'schem Antigen MIF, so daß zumindest bei einem Teil der Lymphozyten diese Funktion intakt ist. Diese Fähigkeit ist natürlich wichtig für die Ausbildung einer lokalen Entzündungsreaktion (10/ 14 / 56).

c) Lymphozytolyse

Hierbei handelt es sich um die Auflösung antikörpertragender Lymphozyten nach Zusatz des entsprechenden Antigens. Kveimantigen führt bei Kveim-positiver Sarkoidose zur Zytolyse. Auch dies ist ein Hinweis dafür, daß im Kveim-Material das ursächliche Agens vorhanden ist.
Tuberkulin führt bei tuberkulinnegativer Sarkoidose nicht zur Zytolyse.

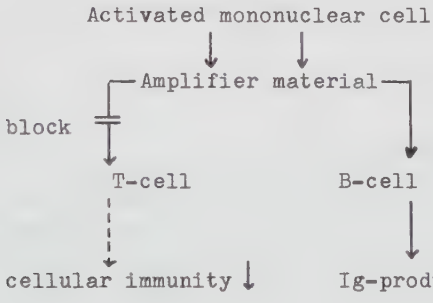
d) Beziehung zwischen T-Zell-Eigenschaften und klinischem Bild

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Anergie der Lymphozyten in der Kultur und der Haut-Anergie; die kutane Anergie in vivo spiegelt die zelluläre Hyporeaktivität in vitro wider (56). Überhaupt besteht eine deutliche Beziehung zur Ausdehnung und zum gesamten klinischen Bild der Sarkoidose:
Die Abweichungen von der Norm sind, besonders bei den akuten Formen, um so stärker je aktiver die Sarkoidose verläuft.
Die pathologischen Werte normalisieren sich im allgemeinen während der Rückbildung der Sarkoidose, aber auch bei der Entwicklung der Lungenfibrose, die letztlich eine Heilung mit Defekt darstellt (15 / 96).

2.3 Das System der Makrophagen

Die immunologische Bedeutung der Makrophagen liegt in ihrer Fähigkeit zur Phagozytose des auslösenden Antigens, dessen Umwandlung zu wirksamem Antigen, sein Transport zu den lymphatischen Zentren sowie die Kontaktvermittlung zu den T- und wahrscheinlich auch B-Lymphozyten mit deren nachfolgender Sensibilisierung (41 / 66). Hinzu kommt das Vermögen, sich nach Aktivierung durch das Antigen in Epitheloidzellen umzuwandeln und damit zur charakteristischen Granulombildung entscheidend beizutragen. Diese Granulome weisen eine anabole Stoffwechsellage auf. Als Produkte der ablaufenden Reaktionen wurden u.a. Glykoproteide nachgewiesen, die in Zusammenhang mit dem Prozeß "Sarkoidose" stehen könnten.
Schon seit längerem wird vermutet, daß bei Sarkoidose die Monozyten bzw. (Gewebs-) Makrophagen möglicherweise auch am gestörten Ablauf der zellulären Immunreaktion selbst beteiligt sind (88). Darauf deutet schon die Erhöhung ihrer Zahl hin (66).
In neuerer Zeit (41) wurden lösliche Faktoren aus sensibilisierten Monozyten entdeckt, die für die Genese der Immunschwäche der T-Lymphozyten verantwortlich sein könnten.

Ebenso sind offensichtlich die im Blut von Sarkoidose-Patienten vermehrt auftretenden (atypischen) mononukleären Zellen, deren Abstammung aus der Monozytenreihe naheliegt, an den Veränderungen im Immunsystem beteiligt (48). Nach LOEHNEN führt die Aktivierung dieser Zellen durch unbekannte Antigene, eingeschlossen infektiöse Agentien oder Antigen-Antikörper-Komplexe, zur Synthese des "Facilitative Material" (oder "Amplifier Material"), eines Stoffes, auf den die T-Zellen nicht antworten können, übereinstimmend mit der Unfähigkeit dieser Zellen, in vitro auf Mitogene zu antworten; die B-Zellen der Patienten sind jedoch zu einer Antwort befähigt und reagieren mit erhöhter Immunglobulin (Ig)- Synthese. Nach dieser Theorie hängt die Erhöhung der Serum-Ig, eingeschlossen die Erhöhung der spezifischen Antikörpertiter bei Sarkoidose-Patienten, nicht von "intrinsic" B-Zell-Hyperreaktivität ab, sondern resultiert vielleicht aus "extrinsic" stimulierenden Kräften.



(71)

Auch diese Hypothese sucht also die Ursache für die Depression der zellulären Immunität in einem Vorgang, der außerhalb der Lymphozytenfunktion liegt und unabhängig von deren möglicher Veränderung ist, die bisher meist an den Anfang der Überlegungen gesetzt wurde.

2.4 Der Kveim-Test

Der Kveim-Test wurde zeitweise durchaus positiv als "sichere und einfache Technik" (55) bewertet, um die Sarkoidose von anderen

ähnlich aussehenden granulomatösen Veränderungen zu unterscheiden (15).
In letzter Zeit mehren sich jedoch die Stimmen, die am Kveim-Test in der bisherigen Art Kritik üben. Der Ausfall des Tests ist nämlich abhängig vom Aktivitätsgrad der Sarkoidose, von Menge und Art des Antigens, von der Art der Sarkoidose (bei Hautbeteiligung liegt der Prozentsatz der positiven Reaktionen höher) und von der Interpretation der histologischen Erscheinung. Außerdem wird die Reaktion bei Verabreichung von Corticoiden abgeschwächt (18 / 44). Zudem wurden positive Reaktionen auf verschiedene Sorten von Kveim-Material bei Tuberkulose, M. Hodgkin, Lymphom, M. Crohn und anderen Erkrankungen gefunden (52). Solange auf Grund dieser Unsicherheitsfaktoren eine sichere Interpretation der Testergebnisse nicht möglich ist, erscheint die Bedeutung dieses Tests bis zu einem gewissen Grade fraglich; mehr als ein diagnostisches Hilfsmittel unter vielen kann er in der bisherigen Form nicht sein.

3. Das humorale Immunsystem

3.1 Anzahl der B-Lymphozyten

Die absolute Anzahl der B-Lymphozyten, die für die Produktion der humoralen Antikörper und damit für die Immunreaktionen vom Sofort-typ verantwortlich sind, ist vergleichbar mit derjenigen von Gesunden, in manchen Untersuchungen aber auch erhöht (588 $\pm$ 260 gegen 282 $\pm$ 72). Ihr relativer Anteil an der Gesamt-Leukozyten-Zahl ist erhöht (86 / 95). Dieser Anstieg der B-Zellen könnte das Ergebnis der B-Zell-Hyperplasie sekundär auf eine Stimulation durch das granulom-produzierender Agens sein.

3.2 Die Immunglobuline (Ig)

Charakteristisch für die Sarkoidose besonders in ihren aktiven Stadien ist ein Anstieg der Globulin-Fraktionen γ, β, α_1, und α_2 in dieser Reihenfolge der Größenordnung (15 / 46 / 112). Dabei treten besonders die Ig der γ- Klasse vermehrt auf. Vor allem

IgG, IgA und IgM sind mäßig bis stark erhöht (67). KUEPPERS fand für IgG Konzentrationen von im Mittel 14,3 mg/ml (Norm: 6,4 - 14,3) und für IgM im Mittel 2,05 mg/ml (Normmittel: 1,0 mg/ml) (69). Gleichermaßen wurde eine mäßige Erhöhung des IgE beobachtet (11). Bei Rückbildung der Sarkoidose, sowie im Stadium der Fibrose, kommt es zur Normalisierung dieser Werte (15 / 67).
Unter den Antikörpern finden sich auch in verstärktem Maße solche, die gegen ganz spezifische Antigene gerichtet sind, z.B. gegen das Epstein-Barr-Virus. Die Frage, ob die Vermehrung der Ig zumindest teilweise auf das Auftreten eine spezifischen Antikörpers gegen das Sarkoidose-Antigen - repräsentiert durch Gewebspräparationen aus sarkoidöser Milz - zurückzuführen ist, ist noch nicht endgültig geklärt. Von negativen wie positiven Ergebnissen wird berichtet (34 / 69).
Hinzuweisen bleibt in diesem Zusammenhang noch auf sogenannte Lymphozyteninhibitoren im Serum von Sarkoidose-Patienten, die zumindest teilweise die zelluläre Immunantwort zu behindern scheinen. Art und Herkunft dieser Faktoren sind noch nicht genau geklärt (10 / 95).

3.3 Zusammenfassung

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß die durch humorale Antikörper bedingte Immunreaktion vom Soforttyp normal oder gesteigert ist. Dies bedeutet, daß das humorale Immunsystem im Gegensatz zum zellulären durch den Prozeß "Sarkoidose" zumindest nicht behindert, vielleicht sogar in seiner Funktion angekurbelt wird (siehe 2.3).

4. Immunkomplexe

Immunkomplexe erscheinen besonders während der Frühphase der Sarkoidose, wenn die klinischen Symptome (erythema nodosum, Uveitis usw.) besonders betont sind, während sie mit dem Abschwellen derselben allmählich zu verschwinden scheinen (15 / 47 / 56). Diese Komplexe konnten hinsichtlich ihrer Größe der 19S-Gruppe zugeordnet werden, die pathogene Potenz besitzt. Nach

HEDFORS ließe sich die Bedeutung der im Blut zirkulierenden Komplexe etwa folgendermaßen zusammenfassen:
Die Sarkoidose wird durch ein unbekanntes, persistierendes Agens verursacht, das eine Immunantwort auslöst, in deren Verlauf Antigen-Antikörper-Komplexe gebildet werden. Es ist möglich, daß die frühen Symptome bei der akuten Sarkoidose durch diese zirkulierenden Immunkomplexe verursacht werden. Obwohl Immunkomplexe vielleicht im späteren Krankheitsstadien nicht im Kreislauf anwesend sind, können sie im Gewebe persistieren und dort zu den Läsionen beitragen. Die relativen Anteile von Antigen und Antikörper in den Komplexen bestimmen die Art, wie die Komplexe im Organismus behandelt werden; zudem könnte die Anwesenheit von Komplexen unterschiedlicher Zuammensetzung in Bezug zu einigen der Unterschiede im klinischen und histopathologischen Erscheinungsbild stehen, die für jedes der Sarkoidose-Stadien charakteristisch sind. Einerseits könnten Komplexe gebildet werden, wenn das Antigen noch in geringem Überschuß vorliegt und die Symptome der akuten Sarkoidose verursachen. Andererseits könnten Komplexe bei Antikörper-Überschuß gebildet werden. Diese würden dann wegen ihrer Größe schneller durch Phagozyten aus dem Kreislauf eliminiert und in Lunge, Leber und Milz abgelagert. Große Aggregate aus Immunkomplexen mit hohem Antikörper-Anteil könnten dem Abbau durch Makrophagen widerstehen und gleichsam als Versuch des Organismus, sie auf andere Weise zu eliminieren, Granulombildung verursachen (48). Für pathogene Auswirkungen in dieser oder ähnlicher Form spricht auch die Entdeckung von Immunglobulinen im Hyalin aus sarkoidösen Granulomen, die eine Beziehung zwischen abgelaufenen immunologischen Reaktionen und dem Auftreten des charakteristischen Bindegewebes im Sarkoidose-Hyalin nahelegt (2). Den Immunkomplexen wird auch eine gewisse Rolle bei der Blockierung der Oberflächenrezeptoren von T-Lymphozyten und damit eine Verantwortlichkeit für deren herabgesetzte Reaktionsfähigkeit zugeschrieben (64). Allgemein kann man sagen, daß den Immunkomplexen eine immer größere Bedeutung beim Zustandekommen der immunologischen Reaktionen bei Sarkoidose zugemessen wird.

5. Konzept der Immunologie der Sarkoidose

In der neueren Literatur ist allgemein die deutliche Tendenz festzustellen, die immunologischen Vorgänge in den Mittelpunkt der Überlegungen hinsichtlich der Pathogenese der Sarkoidose zu stellen. Im folgenden sei versucht, von diesem Standpunkt aus die Untersuchungsergebnisse in einem Konzept der Sarkoidose zusammenzufassen.

Die Sarkoidose wird verursacht durch ein von außen - wahrscheinlich auf aerogenem Wege - in den Organismus eindringendes Agens. Durch Einwirkung auf das Immunsystem kommt es zur Sensibilisierung und zum Ablauf immunologischer Reaktionen vom Sofort-typ; es erfolgt B-Zell-Proliferation und verstärkte Produktion von Immunglobulinen. Insgesamt zeigt das humorale Immunsystem erhöhte Reaktivität. Als Produkte abgelaufener Antigen-Antikörper-Reaktionen entstehen Immunkomplexe, die im Blut zirkulieren und das Bild der akuten Sarkoidose mit ihren charakteristischen klinischen Erscheinungen prägen.

Auch die Immunreaktion vom Spättyp gegenüber dem eindringenden Agens läuft wahrscheinlich normal ab, während sie gegenüber anderen Agentien stark vermindert ist. Diese qualitative Beeinträchtigung der T-Lymphozyten hat ihre Ursache möglicherweise nicht in einer direkten Unterbindung ihrer Stoffwechselfunktionen. Diese sind zumindest zum Teil intakt. Die Beeinträchtigung ihrer Funktion, besser gesagt: ihrer Reaktionsfähigkeit, könnte von außen durch Blockierung der zur Erkennung eines Antigens bzw. zur Aufnahme von Mediatorstoffen der zellulären Immunität befähigten Rezeptoren an ihrer Oberfläche verursacht werden. Diese Blockierung könnte durch das ursächliche Agens selbst, wahrscheinlicher aber durch die als Folge der Reaktionen vom Soforttyp entstandenen Immunkomplexe oder andere (unbekannte) Faktoren vorgenommen werden. Dadurch ist es den Lymphozyten nicht möglich, andere Antigene als solche zu erkennen und entsprechend zu reagieren. In gleicher Weise ist der Kontakt mit den Mediatorstoffen der zellulären Immunität (Lymphocyte Transfer Factor usw.) erschwert und auch dadurch ihre Reaktionsfähigkeit eingeschränkt.

Gleichzeitig werden die Makrophagen durch Wechselwirkung mit dem Antigen oder den zu Immunkomplexen umgeformten

Antigenen aktiviert. Die Makrophagen wandeln sich zu Epitheloidzellen um und tragen mit den Immunkomplexen zur Granulombildung bei (Granulombildung = Folge immunologischer Vorgänge). Außerdem beeinflussen die Makrophagen möglicherweise durch von ihnen produzierte Stoffe das Lymphozyten-system und sind mit für dessen verstärkte (B-Zellen) bzw. verminderte (T-Zellen) Reaktionsfähigkeit verantwortlich.

Bei Ausheilung der Sarkoidose bzw. bei Übergang ins Stadium der Fibrose (= Heilung mit Defekt) normalisieren sich die Reaktionen der immunkompetenten Zellen. Dies läßt auf eine Zerstörung oder Eliminierung des Antigens schließen. Damit ist der Prozeß der Sarkoidose gleichsam "ausgebrannt".

Ausschlaggebend für die bei Sarkoidose auftretenden Phänomene ist wohl das aktive Stadium der Erkrankung mit der direkten Auseinandersetzung des Organismus mit dem Antigen und den dabei entstehenden Produkten. Man kann sich also die Sarkoidose vorstellen als eine durch lymphogene und hämatogene Ausbreitung von Immunkomplexen veranlaßte Granulomatose (34).

Wesentlich ist bei dieser Betrachtungsweise, daß die Depression der T-Zell-Funktion nicht mehr an den Anfang der Überlegungen gesetzt - gleichsam als Ursache für die auftretenden Phänomen -, sondern nur mehr als eine Folgeerscheinung der bei der Wechselwirkung des Antigens mit dem Immunsystem ablaufenden Reaktionen angesehen wird.

Therapie

1. Allgemeines

Bevor auf die Möglichkeiten einer medikamentösen Beeinflussung der Sarkoidose eingegangen wird, soll an dieser Stelle ein wichtiger Aspekt dieser Erkrankung erwähnt werden, der vor dem Einsetzen jeglicher medikamentöser Therapie beachtet werden sollte:
Die Sarkoidose ist eine relativ "gutartige" Erkrankung, die auch ohne medikamentöse Behandlung insbesondere beim akuten Auftreten als Loefgren-Syndrom (90 %) (87 / 109) und als frühes Stadium der chronischen Form (Stadium I: 68 %, Stadium II: 18 %) (101) spontan ausheilt oder zumindest in einen "stationären Zustand" übergeht, bei dem über längere Zeit keine Progredienz der Symptome erkennbar ist. Diese Spontanheilung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit endgültig. Rezidive treten seltener auf als nach medikamentöser Eindämmung der Krankheit (15 / 20 / 102). Diese hohen Spontanheilungsquoten rechtfertigen ein exspektatives Verhalten bei der Entscheidung, ob dem Patienten eine medikamentöse Therapie zugemutet wird odernicht und die selektive Anwendung (13 / 76) der medikamentösen Maßnahmen (14 / 20 / 51 / 87 / 104).
Bei einer allgemeinen Beurteilung der therapeutischen Möglichkeiten bei der Sarkoidose muß beachtet werden, daß bis zum heutigen Tag - wie oben ausgeführt - kein ätiologisch wirksames Agens gefunden werden konnte, auf welches die Sarkoidose zweifelsfrei ursächlich zurückgeführt werden kann. Entsprechend dieser Tatsache existiert auch keine wirklich "spezifische" Therapie des M. Boeck, die gegen ein solches Agens gerichtet sein müßte. Die Therapie der Sarkoidose kann derzeit mangels Kenntnis der Ätiologie nur eine "symptomatische" sein (1 / 3 / 13 / 76). Dies bedeutet, daß sich jegliche effektive Therapie gegen entzündliche und fibrosierende Prozesse als die für den Verlauf der Sarkoidose wesentlichen Symptome gleichzeitig richten muß und außerdem so früh wie möglich einsetzen muß, bevor die fast nicht mehr zu beeinflussenden Endzustände dieser

Erkrankung erreicht werden (12 / 25).
Die symptomatische Behandlung hat zum Ziel, eine Fibrosierung überhaupt zu verhindern, oder bei bereits eingetretener Fibrosierung eine weitere Zunahme der bindegewebigen Umwandlung zu verhüten (13).
Zur Beurteilung des Behandlungserfolges müssen neben den Veränderungen der subjektiven Beschwerden des Patienten vor allem die Veränderungen objektiv erfaßbarer Befunde herangezogen werden. Zu den letzteren gehören nach BÖTTGER unter anderem

- Röntgenbefund
- Lungenfunktionsprüfung (z.B. Diff.-Kapazität, Compliance, Atemvolumina)
- Hämatologische Werte (z.B. Lymphozytentransformationstest)
- γ - Globulinbestimmung
- Erneute Tuberkulinpositivität eines zuvor negativ gewordenen Tests
- Negativierung eines zuvor positiven Kveim-Tests

(15, gekürzt)

2. Therapie der akuten Form der Sarkoidose

Die akute Form der Sarkoidose bedarf auf Grund der günstigen Prognose in der Regel keiner Therapie, insbesondere wenn sich die Krankheit nur in einer Schwellung der Hiluslymphknoten ohne weitere Begleitsymptome äußert (15 / 72 / 76 / 87 / 105). Zusätzliche entzündliche Symptome, wie sie z.B. in Form von Fieber, Arthropathie und Erythema nodosum auftreten, können durch antiinflammatorische Medikamente kontrolliert werden. Während Salicylate (Aspirin) selten ausreichen, führen Phenylbutazon oder Indomethazin fast immer zum Erfolg. Jegliche weitergehende Behandlung, insbesondere mit Corticosteroiden, ist in der Regel nicht indiziert (46 / 72 / 76 / 94), falls nicht gleichzeitig andere Organe mitbefallen sind, z.B. Augen, Herzmuskel, Nervensystem, Leber, Haut (13).
Allerdings ist eine dauernde Überwachung des Patienten auch nach Abklingen der akuten Beschwerden angezeigt, um bei einer

möglichen Progredienz der Erkrankung zu chronischen Formen hin bereits zu einem frühen Zeitpunkt mit entsprechenden Maßnahmen eingreifen zu können.

3. Therapie der chronischen Form der Sarkoidose

Auch bei der chronischen Verlaufsform im Stadium I ist nach Meinung einiger Autoren auf Grund der guten Prognose eine abwartende Haltung hinsichtlich einer Therapie möglich (87), was jedoch die Gefahr beinhaltet, daß die Zeitspanne der guten Beeinflußbarkeit der Sarkoidose im frühen Stadium ungenutzt verstreicht. Dieser Tatsache muß man sich bei der Abwägung einer Therapie der Sarkoidose I bewußt sein. Eine Behandlung sollte allerdings immer eingeleitet werden, wenn sich im Lauf des 1. Jahres keine deutliche Rückbildung der Symptome, besonders der hilären Lymphknotenvergrößerung zeigt (13 / 15 / 87). Chronische Verlaufsformen im Stadium II und III sollten immer einer Therapie zugeführt werden (13).
Zur therapeutischen Beeinflussung der chronischen Form der Sarkoidose kommen der neueren Literatur nach vor allem folgende Mittel in Betracht:

- Corticosteroide
- D-Penicillamin
- Immunsuppressiva
- Kombinationstherapien

Diese Möglichkeiten der Therapie werden im folgenden anhand der vorliegenden Literatur ausführlich diskutiert. Der Vollständigkeit halber wird im Anschluß daran noch auf einige neuere wie ältere Therapiemöglichkeiten eingegangen, die weniger gebräuchlich bzw. effektiv sind.

3.1 Therapie mit Corticosteroiden

3.1.1 Chemische Natur und Wirkungsweise

Die synthetischen Corticosteroide sind ihrer chemischen Natur nach Derivate der physiologischen Glucocorticoide der Nebennierenrinde, deren wichtigste Vertreter Cortisol und Coricosteron sind.
Neben der Beeinflussung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels im Sinne einer Förderung der Gluconeogenese, bei der es zur Neubildung von Kohlenhydraten aus Proteinen kommt - direkt meßbare Stoffwechselveränderungen sind eine Erhöhung der Konzentration der Glucose, der Aminosäuren, der freien Fettsäuren und des Harnstoffs im Blut - (22), besitzen die Corticosteroide ein breites Spektrum weiterer Wirkungsmöglichkeiten. Diese richten sich vor allem auf eine Beeinflussung der Proteinbiosynthese, die bei entsprechenden Dosen gehemmt wird. Da hierbei alle zellulären Abwehrreaktionen, unter anderem auch die Fibrinbildung und die Leukozyteneinwanderung in Entzündungsgebiete verlangsamt oder aufgehoben werden, besitzt das Cortisol (und entsprechend seine synthetischen Derivate) einen entzündungshemmenden Effekt, der bei chronischen Entzündungsvorgängen ausgenutzt werden kann. Eine besonders ausgeprägte Wirkung auf mesenchymale Organe unterstützt diesen Effekt (22). Darüber hinaus entwickeln Corticosteroide auch immunosuppressive Eigenschaften: Sie hemmen die Antikörperbildung und führen zu einer Abnahme der Lymphozyten und Plasmazellen (79 / 86); denn auch die Antikörper sind ja Produkte der Proteinbiosynthese. Unerwünschte Antigen-Antikörperreaktionen im Organismus können damit verhindert oder ihre Folgen gemildert werden (22).

3.1.2 Spezielle Wirkungsweise bei Sarkoidose

Die Sarkoidose gehört als chronisch-granulomatöse Erkrankung zu den chronischen Entzündungsvorgängen, bei denen die Wirkungen der Corticosteroide ausgenutzt werden können. Deshalb interessiert an dieser Stelle besonders, welchen Wirkungsmodus die Corticoide bei einem solchen Krankheitsbild haben.

a) Stabilisierung cytoplasmatischer Membranen

Am Beginn jeder Entzündung stehen die Schädigung und der Untergang von Zellen in dem betreffenden Gewebsbezirk. Es wird angenommen, daß das schädigende Agens die Entzündung nicht unmittelbar auslöst, sondern über Vermittlersubstanzen (Mediatoren) wirkt, die von den geschädigten oder untergehenden Zellen gebildet bzw. aktiviert werden (29). Cortison stabilisiert in Leukozyten, Mastzellen und den Endothelzellen die cytoplasmatischen Membranen und verhindert die Freisetzung von lysosomalen Enzymen (26). Lysosome spielen besonders im Beginn der chronischen Entzündung eine Rolle, indem sie über die Einwirkung auf Gewebeproteine neue Antigene bilden, die dann wiederum das Komplementsystem in Gang setzen könen (73), das besonders über das C3a- und C3b-Fragment als Mediatoren die entzündlichen Reaktionen in der bekannten Weise (61) verursachen kann.
Zudem haben Corticoide eine in gewissem Sinne gefäßabdichtende (26) Wirkung. Durch die Stabilisierung der Membranen besonders der basophilen Leukozyten und der Mastzellen wird die Ausschüttung von Histamin und Serotonin verhindert, die ebenfalls als Mediatoren vor allem eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität verursachen, wodurch weiterhin Entzündungszellen aus den Blutgefäßen austreten könnten, unter diesen besonders auch Monozyten, die sich vermutlich durch Transformation (29) in die - auch für die sarkoidösen Granulome charakteristischen - Epitheloidzellen umwandeln könnten.
Ein weiterer Effekt: Extrakte von Lymphknoten und geschädigten Zellen wirken chemotaktisch. Demgegenüber verhindern Hydrocortison und andere membranstabilisierende Substanzen die Chemotaxis (29). Die Einwanderung weiterer, die Entzündung unterstützender Zellen in das betreffende Gebiet wird auf diese Weise unterdrückt.

b) Unterdrückung der Freisetzung von Kininen

Die Polypeptide Bradykinin und Kallidin werden als Kinine bezeichnet. Sie entstehen aus α_2-Globulinen des Blutplasmas durch die Einwirkung von Proteasen; sie bewirken die Vasodilatation und Steigerung der Gefäßpermeabilität. Als Proteasen spielen eine Rolle: Plasmin, Kallikrein, der Globulin-Permeabilitätsfaktor sowie möglicherweise Hautproteasen, lysosomale Katalasen usw. Die Vorstufen der genannten Proteasen werden bereits durch eine Reihe von Veränderungen aktiviert (z.B. Senkung des pH, Verdünnung der Lösung, Kontakt mit verletzten Endothelien...). Durch die Vorbehandlung mit Substanzen, welche die Freisetzung von Kininen unterdrücken (z.B. Cortison) kann die Entwicklung einer Entzündung weitgehend gehemmt werden (29). Für die Hemmung der Kininfreisetzung kommt wohl wieder die membranstabilisierende Wirkung sowie die daraus resultierende Gefäßabdichtung in Betracht, die das Auftreten der oben erwähnten proteasenaktivierenden Veränderungen weitgehend verhindern kann.

c) Hemmung der Antikörperbildung

Über eine Hemmung der Antikörper-Bildung (immunsuppresiver Effekt) können unerwünschte Antigen-Antikörper-Reaktionen, sowie die Wirkungen von zirkulierenden Antigen-Antikörper-Komplexen, wie sie bei der Sarkoidose auftreten (siehe oben) eingeschränkt werden. Dies ist natürlich nur möglich, da offenbar das auslösende Agens keine allzu großen Gefahren für den Organismus in sich schließt (1). Ausdruck findet die Immunosuppression allein schon in der Verringerung der Lymphozytenzahl durch die Corticoidmedikation (14 / 86).

d) Wirkung auf fibrosierende Prozesse

Eine Wirkung auf fibrosierende Prozesse, wie sie die Sarkoidose im Stadium III charakterisieren, wird den

Corticoiden weitgehend abgesprochen (3 / 15 / 20 / 25 / 26 / 87). Eine gegen das Fibroblastenwachstum gerichtete Wirkung wird erwähnt (87), hat jedoch keine Auswirkungen auf bereits gebildetes Bindegewebe mehr. Es wird sogar eine gewisse Hemmung der Kollagenasen diskutiert, die ihrer chemischen Natur nach natürlich auch der Hemmung der Proteinbiosynthese durch die Corticoide unterliegen. Bei Prednisolon werden die Kollagenasen am geringsten gehemmt (25), so daß bei Anwendung dieses Corticoides am ehesten mit einer günstigen Wirkung auf fibrosierende Prozesse zu rechnen wäre.

Zusammenfassend kann man sagen, daß im Vordergrund der Corticoidwirkung die entzündungshemmenden Auswirkungen stehen, die in erster Linie in einer Hemmung der Freisetzung der für die Entstehung und Unterhaltung der Entzündung wesentlichen Mediatorstoffe bestehen, und die ich deshalb unter dem Begriff der Membraneffekte der Corticoidwirkung zusammenfassen möchte. Durch diese Membraneffekte wird insbesondere auch die Granulombildung als charakteristisches morphologisches Substrat der chronischen, aber noch aktiven Sarkoidose beeinflußt. In der Rückbildung der Granulome und in der Verringerung der Neigung des Organismus zur Granulombildung liegt der wesentliche therapeutische Effekt der Corticoide. Eine direkte Wirkung auf fibrosierende Prozesse als Folgeprodukt der Granulome ist auch der neueren Literatur nach nicht zu erwarten. Jedoch kann die hemmende Wirkung der Corticoide auf die Granulombildung ausgenützt und den sich ergebenden Folgezuständen damit vorgebeugt werden (1).
Mit Hinblick auf die neueren Theorien zur Pathogenese der Sarkoidose, die immunologischen bzw. immunpathologischen Vorgängen bei der Sarkoidose eine bedeutende Rolle zuschreiben, müssen neben den antiinflammatorischen auch die immunsuppressiven und gegen das Lymphozytensystem gerichteten Effekte der Corticosteroide beachtet werden.

3.1.3 Indikation der Corticosteroidbehandlung

Die Frage der Indikation der Corticoid-Behandlung der akuten

Sarkoidose stellt eine häufig diskutierte Schwierigkeit dar, wie bereits oben anklang (3.1.1). Diese ergibt sich aus der Frequenz der spontanen Remissionen und den Nebenwirkungen der Corticoide, die eine solche Therapie nicht gefahrlos erscheinen lassen. Dabei darf allerdings auf die Überbewertung der Nebenwirkungen der Corticoide hingewiesen werden, die bei sachgerechter individueller Behandlung und Na-Fluorid- und Calcium-Gabe besonders hinsichtlich der gefürchteten Osteoporose bei hoher Dosis unter Kontrolle gehalten werden können.
Auf der anderen Seite ergeben sich Schwierigkeiten bei einer zu spät einsetzenden Behandlung und schon chronifizierter Sarkoidose, die dann oft zu keiner oder nur ungenügender Rückbildung führt - Fakten, die eine generelle Beurteilung der Wirksamkeit von Corticoiden erschweren. In der Behandlung der Sarkoidose wird in der neueren Literatur die Anwendung der Corticoide als nützlich bezeichnet, obgleich beim Stadium I bei zu frühem objektiv leider aber nicht definitiv zu bestimmendem Zeitpunkt Rückfälle gehäuft auftreten. Rezidive sprechen dabei meist auf erneute Corticoidmedikation unter Umständen in Kombination mit D-Penicillamin (siehe später) an.
Die klassischen Indikationen der Corticoidtherapie (39 / 54) wurden von SCHMIDT folgendermaßen zusammengefaßt:

1. Augenbeteiligung
2. Beteiligung der Myokard
3. ZNS-Beteiligung
4. Lymphknotenbeteiligung
5. Nierenbeteiligung
6. Langdauernde Hautbeteiligung
7. Atemnot
8. Stationärer Lungen-Röntgen-Befund über die Dauer von 6 Monaten (89)

Diese Indikationen haben auch heute noch Gültigkeit, besonders was die extrathorakalen Manifestationen betrifft (15 / 94 / 97). Die Indikation zur Corticoidbehandlung einer im wesentlichen auf die Lunge beschränkten Sarkoidose wird dagegen heute durchweg auf Grund der günstigeren Prognose und auf Grund neuerer Untersuchungen, nach denen die Wirksamkeit der Corticoide unter neuen Gesichtspunkten gesehen wird (siehe später), etwas weiter

gefaßt.
BLOEDNER empfiehlt, bei akuter Verlaufsform und Entdeckung der Sarkoidose im Stadium I zunächst eine abwartende Haltung einzunehmen. Eine Behandlung solle nur dann eingeleitet werden, wenn sich im Lauf des 1. Jahres keine deutlich zu objektivierende Rückbildung zeigt. Chronische Verlaufsformen im Stadium II oder III sollten immer einer Therapie zugeführt werden (13). Während er bei der Indikationsstellung noch hauptsächlich vom röntgenologischen Befund ausgeht, setzt sich ansonsten meiner Ansicht nach immer mehr die Tendenz durch, in erster Linie lungenfunktionelle Symptome zu beachten. Diese Haltung geht davon aus, daß die röntgenologischen Befunde weder den zeitlichen Ablauf noch die Funktionsminderung exakt widerspiegeln (46). Nach SPECHT ist es zweckmäßig, das therapeutische Vorgehen bei der thorakalen Sarkoidose nach dem Resultat der Lungenfunktionsprüfung zu wählen. Er beschränkt die Anwendung von Corticoiden auf Fälle mit schweren oder rasch progredienten Funktionsstörungen ungeachtet der röntgenologischen Stadien (97).
Auch ROTH geht davon aus, daß eine Corticoidbehandlung indiziert ist, wenn innerhalb von 6 Monaten die Lungenbeherdung bei mehreren Kontrollen deutlich zunimmt oder eine Verschlechterung der Lungenfunktionswerte zu beobachten ist. Bei persistierenden intrapulmonalen Veränderung im Stadium I/II und II ohne funktionelle Verschlechterung verzichtet sie auf eine Corticosteroidanwendung. Im Stadium der Lungenfibrose wendet sie sie an, wobei sie allerdings nur eine symptomatische Wirkung, allerhöchstens einen Effekt auf neben den Fibrosen vorhandene frischere Epitheloidzellgranulome erwartet (87). Zusammenfassend sei die Ansicht von MITCHELL und SCADDING erwähnt, daß die Unterdrückung der aktiven granulomatösen Elemente bei sarkoidösen Infiltrationen der Lunge prinzipiell zur Erleichterung der Symptome angezeigt ist (bei sich schnell entwickelnden pulmonalen Infiltrationen, bei konstitutionellen und respiratorischen Symptomen). Die Entscheidung, Corticoide zu verwenden, sollte eher auf den vorhandenen Auswirkungen auf die Funktion beruhen, die sich im allgemeinen in den Symptomen widerspiegeln, als auf den radiographischen Erscheinungen (76). Die Gefahr von Komplikationen muß dabei ausgeschlossen werden.

Dazu gehören besonders:

Lungenfibrose	Cor pulmonale	Versagen von Lunge und Herz
Chron. Uveitis	Glaukom, Katarakt	Erblindung
Hypercalcämie	Nephrocalcinose	Nierenversagen

Abschließend seien die Kontraindikationen einer Corticoidbehandlung aufgeführt. Hierher gehören:

- Diabetes mellitus
- Hochdruck
- Thrombosebereitschaft
- Psychosedisposition
- Ulcus (ventriculi, duodeni)
  Ulcusanamnese (87 / 109)

Auch beim Auftreten einer Schwangerschaft wird die Corticoidbehandlung abgesetzt (87 / 94). Hierbei hat sich als günstig erwiesen, daß die Sarkoidose während der Schwangerschaft durch die erhöhte Eigenproduktion an Kortikoiden häufig eine Remission zeigt, die nach der Entbindung wieder von einem Rückfall gefolgt sein kann (94).

3.1.4 Dosierung und Art der Verabreichung

Die Einleitung einer Corticoid-Medikation sollte zur Ermittlung ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit unter stationären Bedingungen erfolgen (94 / 109). Dazu wird eine Dauer der stationären Behandlung von etwa zwei Monaten angegeben (94). Dosierung und Dauer der Corticoidmedikation können nur in sorgfältiger Verfolgung des Krankheitsverlaufes bestimmt werden. Dabei muß die Medikation hochdosiert begonnen und dann so früh wie möglich mit der geringsten, die Symptome der Sarkoidose unterdrückenden Dosis weitergeführt werden (1 / 76 / 94 / 109).

Dosierung und Dauer der Therapie

Die in der neueren Literatur angegebenen Werte für Dosierung und Dauer der Corticoidmedikation lassen sich im wesentlichen auf zwei Möglichkeiten zusammenfassen:

a) initial: 40 mg/d Prednisolon für 3 - 4 Wochen
dann: allmähliche Reduktion (schrittweise um 10 - 20 mg) bis zu einer Erhaltungsdosis von 10 - 20 mg/d
Ges.-Dauer: Vorsichtiges Absetzen nach 6 - 12 Monaten Erhaltungsdosis
(13 / 76 / 87)

b) initial: 40 mg/d Prednison für 3 Monate
dann: 30 " "
20 " 3 - 6 "
Reduzierung auf geringere Dosen
Dauer: ca. 2 Jahre
(34 / 101/ 104/ 108)

Beide Möglichkeiten unterscheiden sich also vor allem in der Therapiedauer und der Höhe der insgesamt verabreichten Dosis. Der Grund für die Forderung einer relativ hochdosierten Langzeittherapie wird in der Gefahr der Ausbildung eines Rezidivs bei zu kurzer, zu niedriger Medikation gesehen, was eine erneute noch längere Behandlung zur Folge haben müßte (57 / 94). Gleichzeitig stellt sich die Frage nach einer zusätzlichen tuberkulostatischen Abschirmung mit INH. Es herrscht allgemein Einigkeit darüber, daß INH ohne Einfluß auf die Erkrankung ist. Allerdings wird es im allgemeinen prophylaktisch verordnet, wenn der Tuberkulin-Test positiv ausfällt oder wenn alte tuberkulöse Veränderungen sichtbar sind (13 / 15 / 94 / 105). Die Dosierung des Isoniazids beträgt dann 5 mg/d pro Kilogramm Körpergewicht (13 / 94).

Art der Verabreichung

Corticoide werden in der Regel oral verabreicht. Injizierbare Depot-Präparate sind wegen des Risikos von Nebenwirkungen nur in extremen Fällen zulässig (94).
Bei der Art der oralen Verabreichung existieren nun mehrere Möglichkeiten:

a) zirkadian: Klassische Weise der Medikation-Verabreichung der gesamten Tagesdosis täglich zwischen 6 und 8 Uhr. (Geringste Belastung der Tätigkeit der Nebennierenrinde) (15 / 94).

b) alternierend: Verabreichung der 2-Tagesdosis alle 48 Std. (60 - 90 mg zwischen 6 und 8 Uhr, Dauer 7 - 12 Monate) (3 / 12 / 105).

c) intermittierend: Tägliche Verabreichung der üblichen Dosis über mehrere Tage. Dann einige Tage Pause (3).

Die Stimmen mehren sich, daß die tägliche Gabe von Glucocorticoiden das kybernetische System Zwischenhirn-Hypophyse-Nebennierenrinde belastet und bei prolongierter Behandlung erheblich schädigt (15). Von daher ist die Hinwendung vieler Autoren vor allem zur alternierenden Behandlungsweise zu verstehen (3 / 12 / 15 / 94 / 105). Im Vergleich zur täglichen Gabe wird vergleichbare therapeutische Effektivität bei Risikoarmut beschrieben - vor allem hinsichtlich der Reduktion einesiatrogen hervorgerufenen Cushing-Syndromes und Erhaltung der Hypophysen-NNR-Funktion (3 / 12). BARTHEL fordert wegen dieser Risikoarmut 1976 die Behandlung jeder Sarkoidose II unabhängig von den bekannten Indikationen, um ein Abrutschen in die Stadien der Fibrosierung zu vermeiden, die sich auch bei der alternierenden Medikation als therapierefraktär erweisen.

3.1.5 Behandlungsergebnisse

Im allgemeinen stellen sich Rückbildung der Symptome und subjektive Besserung innerhalb der ersten Behandlungswochen mit großer Sicherheit ein (15 / 18 / 53). Dies gilt vor allem für die Lungeninfiltrationen (46) und für die Manifestationen an den Augen. Die Sarkoidose III verhält sich allerdings therapierefraktär. Dies zeigen die Behandlungsergebnisse von TURIAF an 212 Patienten bei einer Behandlungsdauer von 2 Jahren:

	Spon. Rückbild.	Rückbild. unter Cort.
Stad. I	68 %	18 %
Stad. II	20 %	50 %
Stad. III	0 %	0 %
Haut	0 %	47 %
Augen	21 %	46 %
Periphere Lymphknoten	15 %	85 %

Hinsichtlich der Lungenfunktion werden positive wie negative Ergebnisse einer Langzeittherapie berichtet (18 / 46 / 91 / 104).

Trotz dieser positiven Effekte der Corticoide, die sie zum Mittel der Wahl bei Sarkoidose werden ließen, ist in neuerer Zeit ein Wandel in der Bewertung der echten Wirksamkeit beim M. Boeck hinsichtlich einer Herbeiführung der Heilung und Verkürzung der Krankheitsdauer erkennbar:
Aus kontrollierten Studien zur Wirkung von Corticoiden bei Sarkoidose geht übereinstimmend hervor, daß die Behandlungsergebnisse bei behandelten und unbehandelten Patienten vergleichbarer Gruppen im Endeffekt ähnlich sind (18 / 53 / 72 / 87 / 98 / 113). Zum Beispiel beobachtet ISRAEL 1973 bei 37 Patienten mit hilärer Adenopathie keinen signifikanten Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Gruppen sowohl am Ende der Behandlung wie auch nach einem mittleren Beobachtungs-Zeitraum von 5,2 Jahren. Bei 46 Patienten mit pulmonaler Infiltration war am Ende der Behandlungsperiode eine deutliche Besserung erkennbar, aber es existierten keine Unterschiede zwischen behandelten Gruppen und Kontrollgruppen nach einer mittleren Zeitspanne von 5,4 Jahren (53). Auch ROTH stellt 1976 ähnliche Ergebnisse der Behandlung fest.
Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit der schon lange bekannten Tatsache der relativ hohen Rezidivhäufigkeit bei Corticoidmedikation, insbesondere im Anschluß an das Absetzen der relativ kurzdauernden Medikation, die ein erneutes Einsetzen einer Behandlung notwendig macht (76 / 102). Die Rezidivhäufigkeit wird bei zunehmender Dauer der Therapie - und damit Dauer der Krankheit - geringer und nähert sich den Werten unbehandelter Patienten (Untersuchungen von Seidel: 75 % Rezidive bei Absetzen der Therapie nach 6 Monaten, 29 % Rezidive bei 2-Jahres-Therapie).

Allerdings werden bei alternierender Verabreichung angeblich weniger Rezidive zu erwarten sein (3 / 12).
Wenn die Sarkoidose spontan ausheilt, ohne jegliche therapeutische Maßnahmen, rezidiviert sie nie (87 / 101). Aus all diesen Beobachtungen folgt, daß durch die Corticoide zwar die Symptome der Sarkoidose unterdrückt werden, die Krankheitsdauer und der Verlauf aber nicht wesentlich beeinflußt werden.

3.1.6 Nebenwirkungen

Die meisten bei der Corticoidbehandlung der Sarkoidose beobachteten Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassen unter dem Begriff eines Paracushing-Syndroms, das durch den hohen Corticoidspiegel und die damit gestörte Hypophysen-Nebennierenrinden-Wechselwirkung bedingt ist. Hierzu gehören besonders Facies lunata, Hyperglykämie (Steroiddiabetes), Hypertonie, Hirsutismus usw. Hinzu kommen allgemeiner Katabolismus, Neigung zu unspezifischen Infekten und Neigung zur Ausbildung eines Ulcus durch vermehrte HCl- und Pepsinogensekretion (1 / 22). Hinsichtlich der Häufigkeit der Nebenwirkungen sei auf die Untersuchung von EWERT an 994 Patienten hingewiesen (32):

	bei hoher Dosierung	bei Erhaltungsdosen
keine	14,7 %	30,1 %
Facies lunata	44,2 %	18,2 %
Hirsutismus	37,1 %	12 %
Mensesstörung	40,2 %	12,6 %
innere Unruhe	28,4 %	25,2 %
Myopathien	22,1 %	4,6 %
Tachykardien	15,8 %	9,9 %
Steroidakne	19,2 %	9,5 %
Oberbauchbeschw.	7,9 %	8,2 %

Eine kurzfristig hochdosierte Corticoidbehandlung wird in der Regel wesentlich besser toleriert als eine weniger hoch dosierte Langzeittherapie (32). Niedrige Erhaltungsdosen machen nach EWERT meist keine Probleme. Die Nebenerscheinungen seien durchweg reversibel. Vorsicht sei allerdings bei alten Patienten geboten. Von besonderer Bedeutung ist, wie WESTERHOF zeigen konnte (106),

daß bei Patienten, die sehr langsame Reduktion der Prednisondosierung in kleinen Schritten am Ende der Behandlung erhielten (3,5 bzw. 4 Jahre), die Plasma-Corticoidkonzentration begann, die normalen täglichen Werte zu zeigen, sobald die tägliche Dosis auf 7,5 mg reduziert wurde und daß niedrige Dosen am Ende zusätzlich zur zurückkehrenden Funktion der Nebennieren wirksam waren.

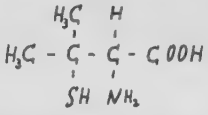
3.1.7 Würdigung

Durch die Corticoide kann bei vielen Patienten symptomatische, physiologische und radiologische Besserung erreicht werden. Insbesondere können durch ihren rechtzeitigen Einsatz bei Miterkrankung des Auges die drohende Erblindung abgewendet und bei Befall des ZNS die unmittelbare Lebensgefahr beherrscht werden (12 / 109). Corticoide haben zwar Einfluß auf die Rückbildungsgeschwindigkeit sarkoidotischer Veränderungen; eine Rückbildung der Granulome ist jedoch wahrscheinlich nur möglich, solange Corticoide verabreicht werden. Besserungen, die nach Corticoid-Therapie beobachtet werden, sind wahrscheinlich nur vorweggenommene Remissionen, die während der Therapie von einer spontanen Remission begleitet worden sind (87 / 94). Aus diesem Grunde kann eine Corticoid-Therapie auch nicht mit absoluter Sicherheit die Entwicklung einer Fibrose verhindern (53 / 87). Offensichtlich beeinflussen Corticoide nicht entscheidend den Gesamtablauf der Erkrankung (12 / 87). Eine "éradication" (102) der Sarkoidose, also eine wirkliche und definitive Ausheilung von der Wurzel her, ist durch die Corticoide nicht möglich. Die Hormonbehandlung ist eben keine kausale Therapie, sondern man unterdrückt lediglich hyperergische Gewebsreaktionen und die Neubildung von Granulomen (104). Wahrscheinlich wird der natürliche Krankheitsablauf nicht geändert, sondern nur beschleunigt, gewissermaßen gerafft. Man hofft auf eine Unterdrückung der Granulombildung bis zum Einsetzen der natürlichen Remission (46).

3.2 Therapie mit D-Penicillamin

3.2.1 Chemische Natur und allgemeine Wirkungseigenschaften

Chemisch ist D-Penicillamin (Metalcaptase^{R}, Trolovol^{R}) ein



D-β,β-Dimethylcystein. Es wurde 1943 von ABRAHAM und Mitarbeitern als Spaltprodukt der damals bekannten Penicilline entdeckt (36 / 79).

Zu den wesentlichen Eigenschaften des DP, die bisher vor allem tierexperimentell nachgewiesen wurden, gehören (21 / 36 / 37)

1. Mesenchymsuppressive Wirkung
   Die mesenchymsuppressive Wirkung wurde u.a. nachgewiesen als Hemmung des Stoffwechsels im Granulationsgewebe. Die Granulome blieben kleiner und mechanisch angreifbarer. Dieser Effekt kann bei der Sarkoidose-Therapie Anwendung finden.
2. Einfluß auf das Bindegewebe (siehe 3.2.2)
3. Chelatbildende Eigenschaften (siehe 3.2.2)
4. Hemmung der DNA- und Proteinsynthese
5. Immunsuppressive Wirkung
   D-Penicillamin greift durch Spaltung pathogener Makromoleküle direkt in den immunologischen Mechanismus ein. Durch die Fähigkeit, hochmolekulare Serumglobulinkomplexe infolge der Sulfhydrylaktivität spalten zu können (25 / 79 / 92), kann DP möglicherweise ebenfalls Einfluß auf die Sarkoidose nehmen. Hinzu kommt, daß DP Grund seiner Reaktionsfähigkeit mit Strukturen von Zellmembranen die humorale und die zelluläre Immunantwort durch direkten Angriff an den immunkompetenten Zellen in weitgehend unspezifischer Weise hemmt und damit zur Therapie chronischer immunologisch bedingter Krankheiten (Sarkoidose?) in Frage kommt.
6. Antiinflammatorisch-analgetische Wirkung
   ist dem DP nur bedingt zuzuschreiben, eine Zuordnung zu der Gruppe der Analgetika-Antirheumika fraglich (25 / 36);

denn im Tierexperiment wurden relativ hohe Dosen zur Erzielung entsprechender Effekte benötigt.

3.2.2 Beeinflussung des Bindegewebes

Neben der Beeinflussung des Granulationsgewebes und der immunsuppressiven Wirkung des DP sind hinsichtlich der Sarkoidose vor allem seine Effekte auf das Bindegewebe von besonderer Bedeutung. Es greift in Form einer Reifungsverzögerung in den Kollagenstoffwechsel von Haut, Aorta und Lunge ein. Nach FRIEDRICH muß die Beeinflussung der mechanischen Eigenschaften durch DP auf biochemische Veränderungen zurückgeführt werden:

Man nimmt an, daß bei der Fibrose durch verstärkte Quervernetzung ("cross-linking") innerhalb der Kollagen-Feinstruktur eine vermehrte Bildung unlöslichen Kollagens auftritt. Das physiologische Gleichgewicht zwischen löslichem und unlöslichem Kollagen ist gestört. DP bewirkt eine Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten der löslichen Komponente-"Softening effect" (24 / 42). Im Rahmen der Kollagenfaserreifung kann das DP die Aldehydgruppen blockieren und somit zu einer Verminderung der Quervernetzung führen (26). Soweit man heute weiß, fängt es die durch das Enzym Lysiloxidase geschaffenen Aldehydgruppen ab, so daß keine Quervernetzungsreaktionen mit anderen Lysyl-bzw. Hydroxylysylgruppen eingegangen werden können. Das Enzym Lysiloxidase selbst wird nicht beeinflußt (36). Möglicherweise wird die Neuproduktion von Kollagen auch dadurch vermindert, daß bei DP-Anwendung vermehrt Kollagen-Bruchstücke anfallen, die - wie im Rattenversuch gezeigt - über einen Regulationsmechanismus die Kollagen-Produktion hemmen (25).

Zusätzlich senkt die kupferchelierende Wirkung des DP die Aktivität der Aminooxydasen, die für die intramolekulare Quervernetzung verantwortlich sind, was wiederum zu einer Stabilitätsabnahme der Kollagen-Faser führt (26 / 42). Die dem DP zugeschriebenen Fähigkeiten der Spaltung von intramolekularen Disulfidbrücken der makromolekularen und polymeren Proteine machen auch einen Eingriff des DP in den Kollagen-Abbau wahrscheinlich (36).

DP hat also folgende wesentlichen Effekte auf das Kollagen:

- Verhinderung des cross-linking
- softening effect
- Verstärkung der Kollagenolyse

Welche Auswirkungen haben diese Effekte nun auf die Lungenfunktion? Die vorher erniedrigte Compliance der Lunge steigt an, die Lunge folgt dem elastischen Thoraxzug und geht in eine stärkere Inspirationsstellung. Hierdurch werden die Alveolarwände stärker gedehnt, folglich nimmt ihre Dicke ab ("Kaugummiphänomen"). Hinzu kommt, daß derjenige Teil des Lungenkapillarbettes, der bei der Fibrose infolge Ummauerung eingeengt ist, sein Lumen wieder erweitern kann. Ferner können sich bei stärkerer Inspiration vorher von Narbengewebe komprimierte Alveolen wieder eröffnen und am Gasaustausch teilnehmen (24 / 25). Dies alles sind Vorgänge, die insbesonders im Stadium III der Sarkoidose - das ja ebenfalls als fibrosierende Lungenkrankheit angesehen werden kann - große therapeutische Bedeutung erlangen. Es bleibt anzumerken, daß die DP-Wirkung dosisabhängig ist (83). Außerdem hat das DP einen relativ langsamen Wirkungseintritt, was allgemein durch die schlechte Vaskularisation der fibrotischen Gebiete erklärt wird (24).

3.2.3 Indikation

Die Therapie mit DP kann weniger die Sarkoidose als chronisch-granulomatöse Erkrankung beeinflussen. Sie kann in dieser Hinsicht nicht als therapeutische Alternative zu den Kortikosteroiden gesehen werden und entsprechend zur Anwendung gelangen. Da deren Einsatz bei fortgeschrittener Fibrose jedoch bereits zu spät kommt, ist dort, wo eben die Corticoide nicht mehr wirksam sind, eine Indikation zur Anwendung von DP gegeben.
Die DP-Therapie ist also bei sich entwickelnden oder bereits bestehenden fibrösen Veränderungen der Sarkoidose im Stadium II und III - vor allem bei schon vorhandenen obstruktiven Veränderungen- unter dem Gesichtspunkt einer Verzögerung oder Verhinderung weiterer Bindegewebsbildung indiziert (44 / 84).
Außerdem ist die DP-Therapie immer dann möglich, wenn Corticoide kontraindiziert sind (24).

3.2.4 Art der Verabreichung

Die DP-Medikation beginnt im Gegensatz zur Corticoid-Therapie mit niedriger Dosierung, die erst im Verlauf der Therapie allmählich gesteigert wird. Die Dosishöhe wird relativ übereinstimmend mit 2 x 1 Tablette á 150 mg/d ansteigend bis 3 x 2 Tabletten/d angegeben. Lediglich CEGLA wandte 1974 eine hochdosierte DP-Therapie an, bei der erst nach intravenöser Verabreichung von ansteigenden DP-Dosen am 10. Behandlungstag auf eine orale Verabreichung von 3,6 mg/d übergegangen wurde.
Begründete Aussagen über die Dauer einer Therapie mit DP existieren noch nicht. Es wird allgemein rein symptomatisch bis zur Stagnation der Besserung angewandt. GROß gibt für eine effektive Behandlung 2 Jahre an (42), CEGLA 3 - 7 Monate (24). Längerdauernde Verabreichung - wie bei der Therapie der idiopathischen Fibrose bereits praktiziert (bis zu 51 Monaten - 25)- ist aber durchaus möglich. Die DP-Therapie wird allgemein unterstützt durch 40 - 100 mg/d. Vitamin B_6 sowie durch Biometalle-III-Heyl^R ohne Kupfer, um Nebenerscheinungen wegen Mangels an Spurenelementen zu kupieren (25 / 42).

3.2.5 Behandlungs-Ergebnisse

Die DP-Therapie wird bisher noch sehr selten angewandt. Aus diesem Grunde existieren noch relativ wenige Veröffentlichungen über Ergebnisse dieser Therapie. Die bisher vorliegenden Studien über Beobachtungen bei sehr geringen Patientenkollektiven zeigen jedoch übereinstimmend überraschend positive Ergebnisse, die doch wohl eindeutig auf das DP zurückzuführen sind - und dies bei Fällen, bei denen Corticoide keine Besserung mehr schafften.
Bei der DP-Behandlung wird praktisch generell eine wesentliche subjektive Besserung, besonders Besserung der Belastungsdyspnoe erreicht (24). Außerdem wurde teilweise auch eine Besserung des röntgenologischen Befundes erreicht (42). GROß und UNHOLTZ konnten 1973 bei allen 3 behandelten Patienten - davon einer mit Sarkoidose II im fortgeschrittenen Stadium - durch histologische Untersuchung objektiv die Verminderung der Fibrosierung nachweisen.
BUCHEGGER berichtet 1977 über 6 Patienten (Stad. I - IIc), bei denen die Besserung der Krankheit eindeutig auf das DP zurückzuführen war. Hinsichtlich des Röntgenbefundes kam es bei 5

Patienten praktisch zu einer Restitutio ad integrum, in 1 Fall zu einer Teilrückbildung, die jedoch stationär blieb. Bei 5 Fällen lief die Corticoidbehandlung neben der DP-Therapie weiter (21).

3.2.6 Nebenwirkungen

An möglichen Nebenwirkungen bei DP-Medikation wurden bisher beobachtet:

- Geschmacksstörungen (Ageusie)
- Allergische Exantheme
- Pruritus
- Leuko- und Thrombopenien
- Magen-Darm-Störungen
- Nephrotisches Syndrom
- Wundheilungsstörungen
- Eiweißausscheidung im Urin

(24 / 36 / 42 / 49 /79)

Hinsichtlich der Häufigkeit der Nebenwirkungen gehen die Erfahrungen auseinander. GROß und UNHOLTZ beobachteten nur in 1 Fall eine geringgradige, kurzfristige Thrombozytendepression (42). Demgegenüber spricht MORAWETZ von Nebenwirkungen in 30 % der Fälle (79). Offensichtlich kann man jedoch davon ausgehen, daß DP oral und intravenös gut verträglich ist.
Allerdings stellte HELMKE 1975 bei 79 mit DP gegen Arthritis und Sklerodermie behandelten Patienten vermehrt antinukleäre Faktoren fest, die er für einige der von ihm beobachteten Nebenwirkungen, insbesondere Nierenschädigungen ähnlich dem Bild eines medikamentös-induzierten Lupus erythematodes disseminatus, verantwortlich macht. Er sieht entsprechend die Verträglichkeit des DP als abhängig vom Auftreten solcher Faktoren an. Entsprechende Kontrollen während der Therapie seien notwendig. Bei Patienten, bei denen bereits vor Therapiebeginn antinukleäre Faktoren nachgewiesen werden, sei die Gefahr schwerer Nebenwirkungen besonders groß und deshalb eine DP-Therapie nicht indiziert (49).

3.3 Therapie mit Immunsuppressiva

3.3.1 Art der bei Sarkoidose verwandten IS

Neben den Kortikosteroiden und dem D-Penicillamin, die ja auch immunsuppressive Wirkung haben, kommt hinsichtlich der gebräuchlichen IS vor allem die Gruppe der Purinantagonisten zur Therapie immunologisch bedingter Lungenerkrankungen in Betracht (79). Wichtigster Vertreter dieser Gruppe ist das Azathioprin (Imurek^{R}). Als wirksam beim M. Boeck hat sich ebenfalls Cyclophosphamid erwiesen (74).

3.3.2 Wirkungsweise

Der Gedanke, ein immunosuppressiv wirkendes Präparat bei der Therapie der Sarkoidose zu verwenden, läßt sich durch die Vorstellung begründen, daß es sich bei der Boeck'schen Sarkoidose um allergisch-hyperergische Vorgänge handeln könne. Immunsuppressive Substanzen können auf verschiedene Art und Weise ihre Wirkung entfalten (z.B. Phagozytosehemmung, zytotoxischer Effekt auf Lymphozyten usw.). Speziell bei den Purinderivaten (Azathioprin) kommt es zu einer Hemmung von Enzymen bzw. Ersatz essentieller Substanzen des Zellstoffwechsels durch den eine ähnliche Struktur aufweisenden Antimetaboliten, wodurch Zellteilung, Differenzierung oder Proteinsynthese gestört werden (85).

So kann bei der Sarkoidose die überschiessende Syntheseleistung der Fibroblasten mit Azathioprin durch unspezifische Hemmung der Kollagen-Produktion gestört werden, wobei mehrere Schritte der Purinnucleotid-de novo-Synthese gehemmt werden (26). Auf das cross-linking bereits gebildeten Kollagens - und also auf bestehende Fibrosen - hat Azathioprin jedoch keinen Einfluß mehr. Erwartet wird also lediglich ein langsames Nachlassen (Slowing down) der Kollagenproduktion (25).

3.3.3 Indikation

Der Einsatz von IS bei nichtmalignen Erkrankungen ist in der Regel nur bei vitaler Indikation indiziert. Im allgemeinen bedeutet dies, daß IS nur sekundär bei Coricosteroidunwirksamkeit oder -intoleranz indiziert sind, falls eine Behandlung unbedingt durchgeführt werden muß (13 / 74 / 76). Allerdings wird in der progredienten

Lungenfibrose eine mögliche Indikation für einen primären Einsatz von IS gesehen (74).

3.3.4 Dosierung

Bei der Dosierung, die natürlich auch vom verwendeten Präparat abhängt, besteht keine Einigkeit. Speziell für Azathioprin werden einerseits im Verlauf der Therapie vom 50 mg/d bis 250 mg/d ansteigende Dosen (34), andererseits konstante Dosen von 100 - 150 mg/d über 2 - 3 Wochen angegeben (13 / 68).

3.3.5 Behandlungsergebnisse

Bei den Behandlungs-Ergebnissen mit IS wird übereinstimmend vor allem eine subjektive Besserung resultierend aus der Verbesserung der Lungenfunktion beschrieben (54 / 68 / 74).
Hinsichtlich objektiv verbesserter Befunde gehen die Ergebnisse, die übrigens auch hier weitgehend aus Einzelbeobachtungen resultieren, auseinander. KREBS beobachtete bei einer Sarkoidose IId eine deutliche Besserung des Röntgenbefundes, bei einer Sarkoidose IIIa eine Aufhellung der Herde, jedoch keine Wirkung auf Narben und Schrumpfungsprozesse. Bei MEYER-SYDOW haben sich 2 Fälle nach 1 Jahr stabilisiert, mit Besserung des Röntgenbefundes, bei 5 Fällen wurde nur teilweise Besserung des Röntgenbefundes und der Lungenfunktion nach 1 Jahr beobachtet. ISRAEL sah bei 3 Patienten eine vollkommene Erholung, 1 war stark verbessert, 2 waren unverändert und 2 weiter progredient, wobei es sich bei allen um progrediente, corticoidresistente Fälle handelte.
Die Behandlungsergebnisse mit IS hinsichtlich der Entzündungsprozesse und der Fibrosierungsneigung sind also durchaus positiv. Die Wirksamkeit der IS findet jedoch ihre Grenze bei bereits bestehenden Fibrosen, wie sie ja das Stadium III der Sarkoidose kennzeichnen.

3.3.6 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen bei Anwendung von IS sind ohne weiteres aus der Tatsache ersichtlich, daß sich ihre Effekte natürlich nicht nur gegen den Stoffwechsel der "pathologischen" Zellen richten, sondern in gleicher Weise den Stoffwechsel und damit das Wachstum und die Funktion der gesunden Zellen beeinflussen. Wegen der daraus

resultierenden ernstzunehmenden Schwierigkeiten ist die dauernde Überwachung einer solchen Therapie unbedingt erforderlich.

3.4 Kombinations-Therapie

3.4.1 Begründung einer Kombinations-Therapie

Bei der Betrachtung der bisher diskutierten therapeutischen Möglichkeiten bei Sarkoidose fällt auf, daß jede für sich in ihrer Wirksamkeit sehr begrenzt ist, zumal nicht vergessen werden darf, daß es sich in allen Fällen eben nur um symptomatische Therapie handelt und die Sarkoidose eine Erkrankung ist, die von Symptomen verschiedenster Art begleitet ist, die sich von daher nur schwer durch ein einziges Mittel beherrschen lassen. Entsprechend der Forderung, daß sich eine effektive Therapie der Sarkoidose gegen entzündliche und fibrosierende Vorgänge gleichzeitig richten muß, wurde in jüngster Zeit versucht, durch Kombination der verschiedenen Medikamente eine Kombination der wesentlichen therapeutischen Effekte und damit eine bessere Wirksamkeit der Therapie zu erzielen (25 / 26 / 84).

3.4.2 Kombinationsmöglichkeiten

a) Corticoide + Azathioprin

Durch Kombination von Prednisolon und Azathioprin läßt sich eine stärkere anitexsudative und antiproliferative Wirkung erzielen (26). Ein Einfluß auf bereits vorhandene Fibrosierungen kann nicht erwartet werden.

b) Corticoide + D-Penicillamin

Bei dieser Therapie sollen die anitentzündlichen Effekte der Corticoide vor allem auf die aktiven Infiltrate bei Sarkoidose mit der selektiven Wirkung des DP auf den Kollagenstoffwechsel und damit auf die fibrosierenden Erscheinungen in der Lunge kombiniert werden (84). Dieser Therapie soll vor allem bei obstruktiven Veränderungen der Vorzug gegeben werden, weil sich bei diesen die Immunosuppression sonst auf die Entwicklung eines Sekundär-Infektes im Bronchialsystem ungünstig auswirken könnte.

Über die Ergebnisse dieser Kombinationstherapien bei der Sarkoidose liegen außer ganz wenigen Einzelbeobachtungen keine Erfahrungsberichte vor.

3.5 Sonstige medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Die im Folgenden beschriebenen Möglichkeiten einer medikamentösen Beeinflussung der Sarkoidose werden zwar in der neueren Literatur beschrieben; jedoch sei vorausgeschickt, daß ihre Anwendung im allgemeinen unüblich und auf Einzelfälle beschränkt ist.

3.5.1 Antiphlogistika

Unspezifische entzündungshemmende Stoffe wie Salicylate, Phenylbutazon oder Indometazin werden lediglich bei der akuten Sarkoidose zur Bekämpfung der entzündlichen Symptome angewandt (46 / 104).

3.5.2 Chloroquin (Resochin^{R})

Chloquin besitzt einen suppressiven Effekt auf die Sarkoidose, der sich langsamer und weniger verläßlich als bei Corticoiden entwickelt. Es wird als besonders wirkungsvoll bei sarkoidösen Veränderungen der Haut bezeichnet (76 / 104 / 111). Die Indikation zur Chloroquinbehandlung ist möglich bei Ineffektivität oder Kontrindikation der Corticoide. Die Langzeitbehandlung wird begrenzt durch mögliche Effekte auf die Augen, die über Retinopathien und Keratitiden zur Erblindung führen können (15 / 76). Angebliche Behandlungserfolge werden allgemein immer zurückhaltender betrachtet (13 / 76).

3.5.3 Oxyphenbutazon (Tanderil^{R})

wirkt entzündungshemmend und hemmend auf die Proteinsynthese der Lymphozyten. Die Behandlungsergebnisse sollen denen der Corticoide ähnlich sein (15). Indikation bei Corticoid-Kontra-Indikation (104).

3.5.4 Antituberkulotica

haben keinen Einfluß auf die Erkrankung, erklärbar daher, daß eine tuberkulöse Ätiologie der Sarkoidose nach heutigem Wissen ausge-

schlossen werden kann. Sie werden nur prophylaktisch bei tuberkulinpositiven Patienten verordnet (15 / 94).

3.5.5 Kaliumparaaminobenzoat (Potaba®)

hat keine antiexsudativen Effekte, weshalb zusätzlich Corticoide gegeben werden müssen. Es hat jedoch Auswirkungen auf das Bindegewebe, ähnlich dem des D-Penicillamin und kann bei dessen Unverträglichkeit verordnet werden. Der Wirkungsmodus ist noch ungeklärt (24 / 25).

3.5.6 Zytostatika

haben angeblich relativ gute Effekte auf die Sarkoidose, sind jedoch wegen ihrer mutagenen und teratogenen Effekte nicht mehr als die ultima ratio (15).

3.5.7 Spirolactone (Aldactone®)

Die Therapie der Sarkoidose mit Aldactone® in Verbindung mit Corticoiden wurde 1973 von FREERKSEN empfohlen (35). Aldactone® habe eine ausgeprägte Wirkung auf das Bindegewebe (bei 5 fortgeschrittenen Fibrosen wurde röntgenologische Besserung erzielt, die jedoch von Nachuntersuchern als Wirkung auf das interstitielle Ödem bei cardialer Dekompensation und nicht auf das Bindegewebe ermittelt wurde. Zusätzlich habe es einen immunsuppressiven Effekt und einen positiv inotropen Effekt auf den rechten Ventrikel, was beim chronischen Cor pulmonale günstig ist (18). Die Dosis wird angegeben mit 150 mg/d bei Kombination mit Corticoiden. Jegliches Absetzen der Therapie führt sofort zur Verschlechterung. Langzeittherapie ist jedoch ohne nennenswerten Nebenwirkungen möglich. Alleinige Aldactone®-Therapie (450 mg/d) wird in Aussicht gestellt (35).
Offensichtlich wird jedoch auch durch Spirolactone die weitere Fibrosierung nicht verhindert, vielleicht kommt sie aber rascher zum Stillstand, also in ein Stadium der Stabilität (84).
Weitere Erfahrungsberichte, die die guten Ergebnisse von FREERKSEN stützen, liegen nicht vor.
Allerdings konnte BRAUN 1976 bei 11 Patienten mit obstruktiven Lungenveränderungen in Folge einer chronischen Bronchitis und daraus resultierender kardiorespiratorischer Belastungsinsuffizienz

(Cor pulmonale) mit einer Aldactone-Therapie zusätzlich zur üblichen Therapie gute Ergebnisse erzielen. Insbesondere konnten die Blutgaswerte verbessert und die Lungendehnbarkeit erhöht werden (19), was wiederung (s.o.) für eine antiödematöse Wirkung spricht.

4. Konzept der Therapie der Sarkoidose

Zum Abschluß dieses Kapitels möchte ich versuchen, ein Konzept der Therapie der Sarkoidose aufzustellen, wie es sich nach entsprechender Würdigung des heutigen Wissensstandes bietet:

Die Therapie ist bis heute eine rein symptomatische geblieben. Aus der Vielzahl der bisher angewandten Therapeutika haben sich einige wenige herauskristallisiert:
Als Basistherapeutikum bleiben die Corticoide auch weiterhin unersetzlich- Durch ihren Einsatz ist eine Beherrschung der aktiven entzündlichen Prozesse, vor allem im Sinne einer Rückbildung der Granulome, und damit eine Einschränkung der sich aus diesen Prozessen ergebenden Folgen für den Organismus möglich. Hinsichtlich der Fibrosierung wird jedoch im höchsten Fall die Neigung zur Fibrosierung durch die Effekte auf die Granulome beeinflußt, nicht mehr.
Allerdings hat sich gezeigt, daß die Corticoide letztendlich durch diese Effekte nicht den ätiologischen Mechanismus selbst beeinflussen können. Deshalb kommt es zu den häufigen Rezidiven nach Absetzen der Behandlung. Aus diesem Grunde ist meist eine Langzeit-Medikation mit dauernder Unterdrückung der entzündlichen Symptome notwendig, während derer der noch unbekannte ätiologische Mechanismus dann hoffentlich von selbst zur Ruhe kommt. Hierbei lassen sich Nebenwirkungen, vor allem auf das Hypophysen-Nebennierensystem durch alternierende Medikation in erträglichen Grenzen halten. DP und IS stellen keinen echten therapeutischen Ersatz der Corticoide dar, können jedoch bei Corticoid-Kontraindikation an ihrer Stelle verordnet werden. Sie sind jedoch eine wesentliche therapeutische Ergänzung zu den Corticoiden. Die IS finden dabei vor allem bei der Unterdrückung von hartnäckigen und stark progredienten entzündlichen Symptomen in Kombination mit Corticoiden Anwendung, wobei allerdings hinsichtlich existierender fibrosierender Vorgänge lediglich eine unvollkommene Beeinflussun

der endogenen Fibrosierungsneigung zu erwarten ist.
Demgegenüber bieten die Erfahrungen mit DP Anlaß zu der Hoffnung, in diesem Medikament endlich eine Möglichkeit gefunden zu haben, direkt auf die Fibrosenbildung hemmend und gleichzeitig fördernd auf die Fibrosenrückbildung einwirken zu können. In einer Kombination der Corticoide mit dem DP dürfte daher für die Zukunft die effektivste Therapie der Sarkoidose gesehen werden, da gleichzeitig "aktive" entzündliche wie "passive" fibrosierende Symptome unterdrückt werden. Dies muß jedoch noch durch weitere empirische Untersuchungen untermauert werden.

Auswertung der Krankengeschichten

1. Kasuistik

In die nachfolgend dargestellten Untersuchungsergebnisse gingen 40 Krankengeschichten aus den Jahren 1971 - 1976 ein. Diese Krankengeschichten entstammen dem Archiv der Medizinischen Klinik (7) und dem Archiv des Auenbruggerhauses (Tuberkuloseabteilung der Medizinischen Klinik) (33). Es handelt sich um Fälle, bei denen die Diagnose "M. Boeck" histologisch gesichert werden konnte. Weitere 6 Fälle, bei denen nur der Verdacht auf Sarkoidose bestand, wurden nicht berücksichtigt. 32 Patienten wurden stationär behandelt und anschließend ambulant weiter beobachtet. Die Daten dieser Personen bilden die Grundgesamtheit für die nachfolgenden Untersuchungen über Verlauf und Therapie der Erkrankung (lfd. Nr. 1 - 32). Die anderen 8 Patienten wurden lediglich zur diagnostischen Klärung von anderen Kliniken bzw. behandelnden Ärzten ins Auenbruggerhaus überwiesen (lfd. Nr. 33 - 40). Sie befanden sich nicht oder nur vorübergehend lediglich im ambulanter Behandlung.
(Bei der jüngsten, also zeitlich neuesten bearbeiteten Krankengeschichte handelt es sich um die Patientin G.K., Aufnahme 4.10.76 - Ambulanz des Auenbruggerhauses).

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

A = Alter
A-Nr. = Archiv-Nummern bzw. Namensabkürzung und Datum der Aufnahme
Bb = Blutbild
BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit
EM = Extrathorakale Manifestationen
Eph = Elektrophorese
G = Geschlecht
J = Jahr der Aufnahme
Lft = Lungenfunktionstest bei Aufnahme
Nb = Nebenbefunde
PHB = Positiver histologischer Befund / Methode
SB = Subjektive Beschwerden
St = Stadium der Erkrankung
Tb+ = Tuberkulin-Test positiv bei
V = Verdachtsdiagnose

Lfd. Nr.	Archiv-Nr.	Geschlecht	Alter	Jahr der Aufnahme	Verdachtsdiagnose
1	E.J. 6.5.75	m	28	75	Boeck
2	02453/74	w	48	74	Path. Rö.
3	B.A. 14.5.75	w	30	75	Path. Rö.
4	0324/75	w	52	75	Boeck
5	0063/71	w	28	71	Boeck
6	0086/75	m	23	75	Boeck
7	0052/73	w	29	73	Boeck
8	0190/73	m	26	73	Path. Rö.
9	0109/75	m	32	75	Tb/Boeck
10	0104/72	w	25	72	Boeck
11	0076/72	w	45	72	Boeck
12	0143/72	m	28	72	Lup. vulg.
13	0147/76	m	40	76	Path. Rö.
14	0013/73	m	31	73	Boeck
15	0263/75	m	29	75	Boeck
16	0401/75	m	29	75	Staubbelast.
17	0128/73	m	23	73	Boeck
18	0111/75	m	25	75	Boeck
19	0479/74	m	38	74	Tb
20	0139/73	m	24	73	Path.Rö.
21	0181/71	m	35	71	Path. Rö.
22	0453/74	m	28	74	Path. Rö.
23	0305/75	m	21	75	Boeck
24	0040/76	w	27	76	Tb
25	0431/74	m	28	74	Path. Rö.

Lfd. Nr.	Archiv-Nr.	Geschlecht	Alter	Jahr der Aufnahme	Verdachtsdiagnose
26	0004/72	w	44	72	Tb
27	0219/75	w	23	75	Boeck
28	0105/71	w	59	71	Path. Rö.
29	0201/72	w	58	72	Boeck
30	W.P. 10.11.71	m	46	71	Boeck
31	0019/71	m	62	71	Tumor
32	0152/76	w	49	76	Boeck
33	S.C. 12.1.73	w	43	73	Boeck
34	S.R. 23.8.73	w	54	73	Boeck
35	E.M.	w	59	74	
36	M.L. 6.1.75	w	53	75	Diag. Klär.
37	B.M. 22.5.75	m	28	75	
38	L.M. 22.7.75	w	48	75	
39	V.I. 1.4.76	w	36	76	Boeck
40	G.K. 4.10.76	w	57	76	Boeck

Lfd. Nr.	Subj. Beschwerden	Stadium (Rö)	Extrathor. Manifest.
1	Schwellung li. Fuß rote Flecken sonst. beschw.-frei	Loefgren	Ery. nod.
2	-	I	Ery. nod. / Leber?
3	Thor. Schmerz Bronch.-Beschwerden	I	Leber, Gallenblase
4	-	I	Leber
5	-	I	Haut

Lfd. Nr.	Subj. Beschwerden	Stadium (Rö)	Extrathor. Manifest.
6	-	I	Leber?
7	-	I	Ery. nod.
8	-	I	Leber
9	-	I	-
10	-	I	Ery. nod.
11	Sehbeschwerden	I	Ery. nod. / Auge / Haut
12	-	I	Haut
13	Heiser, Kopfschmerz, schlechter Schlaf	I	-
14	-	I - II	Leber, Ery. nod.
15	-	II	-
16	Husten, Thor. Schmerz, Schlecht. Schlaf, Gew.-redukt.	II	-
17	-	II	Haut, Leber
18	-	II	-
19	Nachtschweiß, Zittern	II	-
20	-	II	Ly-Knot. / Leber
21	Husten, körp. Schwäche	II	Leber
22	Atemnot, körp. Schwäche	II	Ly-Knoten
23	-	II	M. Jüngl.
24	Atemnot, Nachtschweiß Gew.-Redukt.	II	Auge
25	-	II - III	-

Lfd. Nr.	Subj. Beschwerden	Stadium (Rö)	Extrathor. Manifest.
26	Kreislauf, Tho. Schmerz körp. Schwäche, Nachtschweiß, Husten	II - III	Leber
27	Sehbeschwerden	II - III	Auge / Leber / Ly-Knoten Ery. nod. / Haut?
28	Husten, Atemnot	I + III	M. Jüngl., Haut
29	Atemnot	III	Leber, Haut, Ery. nod
30	Ambulante Weiterbehandlung eines vorbeh. Boeck Atemnot	III	-
31	Atemnot	III	-
32	Atemnot, Thor. Schmerz, Nachtschweiß, Kreislauf	III	-

Lfd. Nr.	Pos. Hist. Befund durch	Lungenfunktion bei Aufnahme
1	Med	Leichte obst. Ventstör.
2	Med, Lap?	normal
3	Med	normal
4	Bro, Leb-Bio	?
5	Med	?
6	Leb-Bli	?
7	Med	normal
8	Lap	leichte Obstr.
9	Med	mittelschw. obstr. Lungenemphysem
10	Med	normal

Lfd. Nr.	Pos. Hist. Befund durch	Lungenfunktion bei Aufnahme
11	Med	mittelgrad. obstr. Lungenemphysem Partialinsuff.
12	Med, Bro	normal
13	Med	normal
14	Med, Leb-Bli	normal
15	Bro	normal
16	Med	Insp. vergröß. Atemwegswider. leichtes Emphysem
17	Lap	normal
18	Med, Bro	Obstr. Vent-Stör., restr. Veränd., Emphysem
19	Med	Leichtgr. mittelschwer obstr. Emphy./ mittelschw. restr. Verän. mit Dehnungs- verlust
20	Ly-Bio, Lap	normal
21	Leb-Bli	leichte restr. Stör.
22	Med, Ly-Bio	normal
23	Med, Bro	normal
24	Med, Bro	Erhöht. Atemwegswider., obstr. Emphysem
25	Med	normal
26	Med, Leb-Bio	Part.-Insuff./ mitt. Emphy. restr. Veränd.
27	Ly-Bio	Schwere Restr. Veränd. leichte obstr. Veränd.
28	Med	?

Lfd. Nr.	Pos. Hist. Befund durch	Lungenfunktion bei Aufnahme
29	Med, Leb-Bio	restr. Vent-Stör. bei leichtem obstr. Lungenemphysem, Perfusionseinschr., Partialinsuff.
30	bereits früher gesichert	mittelschwere restr. Störung, Dehn. Verlust
31	Med	Restr. Vent-Stör., Fortgeschr. Emphysem, Dehn-Verl.
32	Med	Pulm. art. Hypertonie, Dehnungs-Verlust

Bro = Bronchoskope
Lap = Laparoskope
Leb-Bio = Leberbiopsie
Leb-Bli = Leberblindpunktion
Ly-Bio = Lymphknotenbiopsie
Med = Mediastinoskopie

Lfd. Nr.	Tub.-Test positiv bei	Nebenbefunde
1	1 : 100	Alopecia areata, leichte Hypertonie
2	-	Intrarenale Raumforderung
		M. Scheuermann
3	1 : 10	Euthyr. Sruma
4	1 : 10	Ulcus duodeni, Hypertonie
5	1 : 10	-
6	1 : 10	-
7	1 : 10	-
8	neg.	-

lfd. Nr.	Tub.-Test positiv bei	Nebenbefunde
9	1 : 10000	-
10	1 : 100	-
11	1 : 100	-
12	1 : 1	Adipositas, Hypotonie
13	neg.	-
14	1 : 100	-
15	neg.	Hyperurikämie
16	neg.	-
17	1 : 10	Hypertonie, Cholecystitis, Abg-Verkl.
18	1 : 1	-
19	1 : 1	Hyperurikämie, Adipositas, Hypertonie
20	1 : 1	Vergrößerte Lymphknoten (Hopf/Hals)
21	1 : 1	Symptome einer Hyperurikämie, Hypotonie
22	1 : 10	-
23	neg.	-
24	neg.	-
25	1 : 10	-
26	neg.	Diabetes, psychoveg. Labil.
27	neg.	Sinusitis, cyst. vergrö. Ovar, Harnwegsinfekt, Hypotonie
28	1 : 100	Hypertonie
29	1 : 10000	Diabetes Hypertonie, Adipositas altersbed. Skelettveränd.
30	-	Spondylosis deformans, Hypertonie
31	1 : 10	Rechtsherzbelastung
32	neg.	Adipositas

Lfd. Nr.	Blutbild						BSG
	Gesamt	Stab - kernige	Segment- kernige	Eosinophile	Lympho- zyten	Mono- zyten	Plasma- zellen	
1	3300	8	65	1	26	-	-	?
2	5200	7	65	3	21	1	2	67/102
3	4500	3	60	4	32	1	-	11/32
4	5400	-	53	-	46	1	-	14/32
5	4000	2	46	7	44	1	-	9/24
6	4100	?	?	?	?	?	?	2/8
7	6100	4	71	2	21	2	-	16/31
8	5300	?	?	?	?	?	?	4/10
9	3800	3	66	1	28	2	-	2/7
10	6300	10	40	1	45	4	-	18/29
11	3500	5	59	2	33	1	-	9/24
12	3100	4	60	9	26	1	-	5/12
13	3800	9	50	5	30	6	-	3/14
14	4900	1	70	2	27	-	-	16/40
15	5100	2	51	2	40	5	-	8/15
16	4400	4	67	2	19	6	-	21/39
17	5400	6	71	-	22	1	-	8/20
18	3300	-	64	3	29	4	-	1/4
19	4300	2	59	2	31	6	-	1/5
20	4300	6	60	1	32	1	-	15/35
21	8100	5	69	1	23	2	-	84/98
22	6000	4	60	3	29	4	-	3/8
23	4700	5	70	-	20	5	-	?
24	7800	11	71	4	13	1	-	50/80

Lfd. Nr.	Blutbild							BSG
	Gesamt	Stab - kernige	Segment- kernige	Eosinophile	Lympho- zyten	Mono- zyten	Plasma- zellen	
25	5200	4	71	3	19	2	1	?
26	7900	10	74	2	12	1	-	?
27	3800	16	57	4	23	-	-	26/61
28	5400	5	71	-	21	3	-	?
29	4000	1	66	7	26	-	-	9/32
30	?	?	?	?	?	?	?	31/50
31	8700	7	56	5	29	3	-	94/128
32	4600	9	62	2	20	6	-	12/36

Lfd. Nr.	Elektrophorese					
	g %	Albumine	α_1	α_2	β	γ
1	7,2	68	2,4	8,5	10,3	10,1
2	?	?	?	?	?	?
3	?	?	?	?	?	?
4	6,8	70,3	1,2	7,5	10	10,7
5	7,2	55,7	3,7	7,3	12,3	21
6	7,0	70,0	2,1	7,9	9,4	11,4
7	7,6	62,2	3,1	8,8	9,7	16,2
8	7,3	60,7	3,7	9,5	8,3	17,8
9	6,5	74,2	2,2	5,7	10,2	9,2
10	?	?	?	?	?	?
11	7,8	63,1	3,5	9,5	7,7	16,3
12	8,1	65,0	2,8	6,1	6,9	19,2

Lfd. Nr.		Elektrophorese				
	g %	Albumine	α_1	α_2	β	γ
13	7,6	65,3	2,5	6,1	9,3	17,2
14	7,7	59,4	4,2	7,0	11,6	17,8
15	?	?	?	?	?	?
16	7,1	65,0	2,3	9,2	10,0	13,4
17	?	?	?	?	?	?
18	7,5	69,0	1,9	6,9	8,7	14,1
19	?	?	?	?	?	?
20	7,9	63,1	3,0	7,3	9,4	17,2
21	7,2	61,8	3,3	9,4	8,6	16,9
22	7,6	62,8	3,1	8,1	10,5	15,5
23	7,3	?	?	?	?	?
24	8,3	54,6	3,3	6,9	10,3	25,1
25	7,1	58,1	4,5	15,2	9,6	17,6
26	8,6	49,5	5,0	18,6	8,4	18,5
27	7,4	52,0	4,1	7,8	9,7	26,8
28	6,2	63,0	3,4	7,0	11,0	15,6
29	7,9	58,7	3,4	8,0	9,6	20,3
30	7,4	?	?	?	?	?
31	7,4	51,3	3,0	6,7	22,8	16,2
32	8,0	60,0	2,0	5,8	10,0	23,0

Lfd. Nr.	Behandlungsdauer	
	Stationär (in Wochen)	Ambulant (in Monaten)
1	4	7
2	11	36
3	4	10
4	2	24
5	6	78
6	5	30
7	6	54
8	7	25
9	15	33
10	8	63
11	8	10
12	8	60
13	2	21
14	4	7
15	5	-
16	5	2
17	8	5
18	9	39
19	11	39
20	10	11
21	18	-
22	5	-
23	5	1
24	9+9	9
25	22	26

Lfd. Nr.	Behandlungsdauer	
	Stationär (in Wochen)	Ambulant (in Monaten)
26	22	47
27	8	28
28	7	73
29	10	60
30	-	40
31	9	3
32	10	18

Im folgenden werden die bei den Patienten angewandten therapeutischen Maßnahmen aufgeführt. Die Zahl hinter dem Medikament beinhaltet die Tagesdosis in mg, die bei den Corticoiden als Initialdosis zu verstehen ist, die dann schrittweise reduziert wurde. Es folgt in Klammern die Dauer der jeweiligen Medikation in Monaten.

Al = Aldactone^{R}
BiHe = BiometalleHeyl^{R}
Bri = Bricanyl^{R}
Gl = Gluronazid^{R}
Imu = Imurel^{R}
Met = Metalcaptase^{R}
My = Myambutol^{R}
Rif = Rifampicin^{R}
Ul = Ultralan^{R}
Urb = Urbason^{R}
Vol = Volon^{R}

Lfd. Nr.	1. Medikation	2. Medikation	3. Medikation
1	Ul 40 (5) + Gl 1500		
2	Ul 50 + Gl 1500	Ul 20 altern. Dauermed.	
3	Ul 40 (4)		
4	Keine Behandlung		
5	Ul 40 (2) + Gl		
6	Gl + Rif + My	Urb 40 (4)	Met 3 x 1 + BiHe (9)
7	Ul 40 (4)	Bri Dauermed.	
8	Ul 40 (4)		
9	Gl + Rif + My	Ul 80 (6), Vol (7)	Vol altern. + Met (12)
10	Ul 40 (8) + Gl		
11	Ul 40 (8) + Gl		
12	Ul 40 (5) + Gl	Bricanyl	
13	Ul 40 + Met 3 x 1 + BiHe (7)	Ul 20 altern. + Met 2 x 1 + BiHe (4)	
14	Ul 40 (5) + Gl		
15	Ul 80 + Gl (Dauermed. mit Erhaltungsdosis)		
16	Ul 80 (3)	Ul 5 (Dauermed.)	
17	Ul 40 (1)	Ul 10 (Dauermed.)	
18	Ul 40 (4)		
19	Ul 40 , Vol (12)	Imu 100 (5) Imu 150 + Vol + Met 150 (2) Imu 50 + Vol (3)	Met 3 x 1 + BiHe + Ul (Erh-Dosis) (8)
20	Ul 40 (5) + Gl	Bricanyl	

Lfd. Nr.	1. Medikation	2. Medikation	3. Medikation
21	Ul 40 (4) + Gl + My		
22	Rif + Gl + My		
23	Ul 100 (Dauermedikation mit Erhaltungsdosis)		
24	Ul 80 (7)	Ul 50 + Met 150 - 600 + BiHe	Ul 20 (Dauer) (5) Vol (3)
25	Gl + Rif + My	Ul 60 alter. (10) Ul 10 alter. (2) Ul 5 alter. (11) + Met 1x1 + BiHe (dauert an)	
26	Ul 40 (3)	Vol 8 mg Depot (7)	
27	Ul 80 (9)		
28	Ul 40 (36)	Ul 20 (21)	
29	Ul 40 (10)		
30	Vol 40 (8) + Al 3x2 (4)	Al (29)	Ul 40 + Met (11 dauert an)
31	Ul 40 (1) + Gl + My		
32	Ul 60 (8)	Ul 10 + Met 450 + BiHe (4)	Ul 20 + Met 900 + BiHe (8 dauert an)

2. Allgemeines

2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Im untersuchten Krankengut waren Männer und Frauen gleich häufig befallen.
Aus der Altersverteilung ergibt sich eine starke Bevorzugung des 3. Lebensjahrzehntes mit 19 Fällen. (Abb. 1)

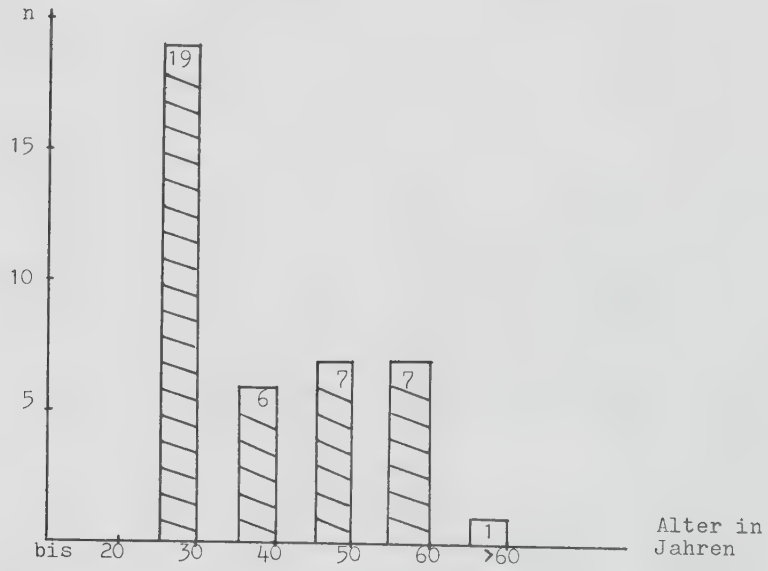
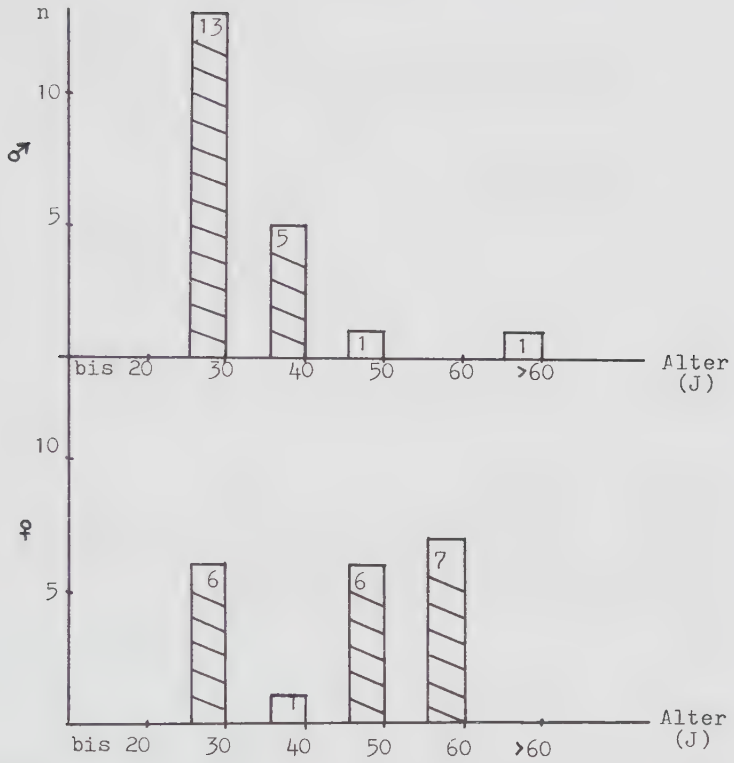


Abb. 1

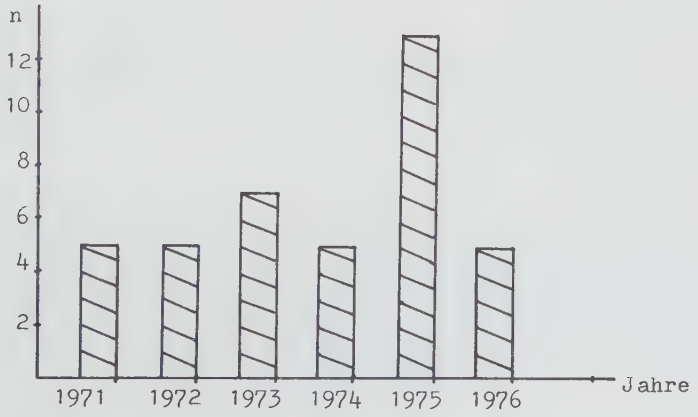
Betrachtet man zusätzlich die Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten (Abb. 2), so stellt man interessanterweise fest, daß der Gipfel im 3. Lebensjahrzehnt zu zwei Dritteln von Männern ausgemacht wird, für die also in diesem Alter auch die geschlechtsspezifisch höchste Befallshäufigkeit liegt. 18 von 20 Männern waren zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 20 und 40 Jahren alt. Demgegenüber wird der größte Teil der älteren Patienten von Frauen gebildet (13 von 15 über 40jährigen). Die Frauen weisen also neben dem Gipfel in der 3. Lebensdekade einen weiteren Gipfel in der Häufigkeit der Erkrankung zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf.

Abb. 2



2.2 Anzahl pro Jahr

Abb. 3



Der von SCHMIDT 1972 (89) gezeigte Anstieg in der Anzahl der diagnostizierten Sarkoidosen von 1945 - 70 dürfte sich laut Abb. 3 inzwischen gefestigt haben. Immerhin stehen 78 Patienten aus den Jahren 1945 - 70 nunmehr 40 allein aus den Jahren 1971 - 76 gegenüber.

2.3 Verdachtsdiagnose

Interessant ist, daß offensichtlich die Sicherheit in der Diagnostik der Sarkoidose zugenommen hat. 20 Patienten kamen bereits mit der Verdachtsdiagnose "Sarkoidose" an die Bonner Klinik. Bei 13 Patienten wurde vorsichtig die Abklärung eines pathologischen Röntgenbildes verlangt. Nur 7 Patienten wurden mit anders lautender Verdachtsdiagnose aufgenommen (4 x Tuberkulose, 1 x Staubschädigung, 1 x Tumor, 1 x Lupus vulgaris).

2.4 Subjektive Beschwerden

Bei der Erhebung der Anamnese bei Aufnahme klagten die Patienten über folgende subjektive Beschwerden:

- keine	17
- Atemnot	8
- Husten	4
- Schmerzen im Thorax	4
- Nächtliches Schwitzen	4
- Körperliche Schwäche	3
- Kreislaufbeschwerden	2
- Schlechter Schlaf	2
- Gewichtsabnahme	2
- Vermindertes Sehvermögen	2
- Bronchialbeschwerden	1
- Zittern	1
- Heiserkeit	1
- Kopfschmerzen	1

Wesentlich ist hierbei, daß in mehr als der Hälfte der Fälle die Erkrankung von keinen subjektiv festzustellenden Beschwerden begleitet wurde; dies unterstreicht einmal mehr den für die Sarkoidose charakteristischen symptomlosen Krankheitsverlauf. Auch bei den meisten unserer Patienten wurde die Krankheit zufällig entdeckt.

3. Befund

3.1 Röntgenbefund

Die Auswertung der Röntgenbefunde ergab folgende Verteilung auf die einzelnen Sarkoidose - Stadien:

Stadium I:	13	(davon 1 Fall mit charakteristischer extrathorakaler Erscheinung als Loefgren-syndrom)
I - II :	1	
II :	10	(davon IIa: 7 b: 2 c: 1)
II - III :	3	
III :	4	
I + III :	1	

3.2 Extrathorakale Manifestationen

Bei der Zusammenstellung der extrathorakalen Manifestationen wurden auch solche berücksichtigt, die aus der Anamnese hervorgingen (z.B. Erythema nodosum) und mit Sicherheit auf die Sarkoidose zurückzuführen waren:

keine	Eryth. nod.	Haut	Leber
11	6	7	10

M. Jüngling	Gallenblase	Periphere Lymphknoten	Auge
2	1	3	3

Wesentlich ist hierbei, daß immerhin bei 34 % der Patienten keine extrathorakalen Manifestationen festgestellt wurden, was einen Ausgang der Krankheit vom Thorax nahelegt. Bemerkenswert ist auch, daß 41 % der festgestellten EM im Bereich der Haut und 31 % im Bereich der Leber liegen.

3.3 Histologischer Befund

Auch in den letzten Jahren erwies sich die Mediastinoskopie als das sicherste Verfahren der Gewebeentnahme und avancierte zur am meisten durchgeführten Methode:

Methode	Pos. Ergebnisse
Mediastinoskopie	21
Bronchoskopie	6
Leberbiopsie	3
Laparoskopie	3
Lymphknotenbiopsie	3
Leberblindpunktion	2

3.4 Lungenfunktion

Lungenfunktionstests kurz nach der Aufnahme ergaben folgende Ergebnisse:

kein Test durchgeführt: 4

Normal : 13

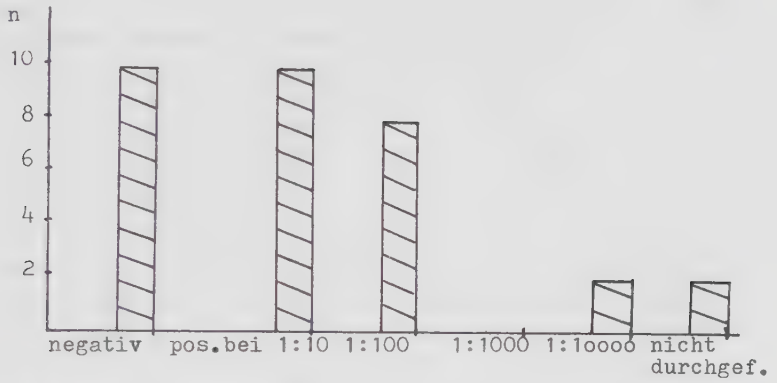
	leicht	mittel	schwer
obstr. Veränderungen :	6	3	
restr. Veränderungen :	4	3	1
Emphysem :	5	4	
Vergrößerter Atemwegswiderstand:	2		
Partialinsuffizienz :	4		
Dehnungsverlust :	4		
Perfusionseinschränkung :	1		
Pulm. art. Hypertonie :	1		

In Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung ergibt sich folgendes Bild:

Von 13 Patienten mit Stadium I der Erkrankung weisen 9 eine als normal bezeichnete Lungenfunktion auf. Immerhin ist die LF aber in 4 Fällen (30 %) bereits beeinträchtigt. Andererseits haben 4 von 11 Patienten (36 %) mit einer Sarkoidose im Stadium I - II und II noch eine normale Lungenfunktion. Offensichtlich werden Ausmaß und Schaden der Erkrankung vom Lungenfunktionstest genauer erfaßt als vom Röntgenbild, das zwar topographische Aussagen machen kann, weniger jedoch wohl solche über die Aktivität und Auswirkung der Krankheit in der Lunge. Entsprechend erscheint mir der Ausfall des Lungenfunktionstests als besonders wesentlich zur Stellung der Indikation für eine Therapie und zur Überwachung der Therapie.

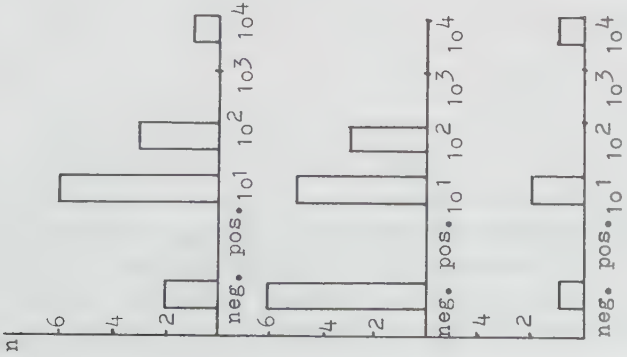
3.5 Tuberkulintest

Abb. 4 a



Aus Abb. 4 ergibt sich das erwartete Bild der herabgesetzten Reaktionsfähigkeit gegenüber Tuberkulin als Ausdruck der verminderten Reaktivität des zellulären Immunsystems. Bei den aus dem Rahmen fallenden Ergebnissen (Pos. bei 1 : 10.000) handelt es sich zum einen um eine Sarkoidose mit nebenherlaufender Lymphknotentuberkulose, die diese normale Reaktionsfähigkeit gegen Tuberkulin erklären könnte. Im anderen Fall liegt eine weit fortgeschrittene Sarkoidose im Stadium III mit Fibrosenbildung vor, bei dem der eigentliche Prozeß Sarkoidose weitgehend ausgebrannt sein dürfte und deshalb das Immunsystem zu seiner ursprünglichen Reaktivität zurückgefunden haben könnte.

Abb. 4 b



Betrachtet man nun den Ausfall des Tuberkulintests in Relation zu den verschiedenen Krankheitsstadien, so stellt man fest, daß besonders im Stadium II eine ausgeprägte Tendenz zu "negativeren" Werten ausgeprägt ist. Dies kann als Hinweis auf eine besondere Aktivität der Erkrankung im Stadium II gewertet werden (siehe auch analoge Ergebnisse unter 3.3).

3.6 Nebenbefunde

Bei den Patienten wurden die folgenden Nebenbefunde erstellt:

- keine 15
- Hypertonie 7
- Adipositas 4
- Hypotonie 3
- Hyperurikämie 2
- Diabetes mellitus 2

Je einmal wurden gefunden: M. Scheuermann, Alopecia areata, Euthyreote Struma, Ulcus duodeni, Chronische Cholecystitis, EEG-Veränderung, Psychovegetative Labilität, Altersbedingte Skelettveränderungen, Rechtsherzbelastung, Sinusitis, Cystisch vergrößertes Ovar, Harnwegsinfekt, Periphere Lymphknotenvergrößerung, Spondylosis deformans. Auffällig ist wohl lediglich das mit 7 Fällen relativ starke Aufkommen an Hypertonikern.Ob allerdings irgendein Bezug zur Sarkoidose gesehen werden kann, ist meiner Meinung nach auf Grund der heutzutage gehäuft vorkommenden Kreislauferkrankungen sehr fraglich.

4. Laborwerte

4.1 Das Blutbild

Im Hinblick auf die immunologischen Aspekte der Sarkoidose interessiert besonders das Weiße Blutbild und hier vor allem das Verhalten der Lymphozyten.
Die Gesamtleukozytenzahl der Patienten liegt im Mittel bei 5044 (Standardabweichung s= $\pm$ 1468) und damit an der unteren Grenze des Normbereiches von 4000 bis 9000 (59).
Zurückzuführen ist diese verminderte Zahl vor allem auf eine

verringerte Lymphozytenzahl. Bei 29 auswertbaren Fällen ergab sich für die Lymphozytenzahl ein Mittel von 1343 (s= ± 540). Dieser Wert entspricht fast genau der von RAMACHANDAR 1975 (86) für sein Patientenkollektiv angegebenen Zahl und liegt nahe der unteren Normgrenze von 1000 (59).
Zwischen den einzelnen Stadien ergaben sich hinsichtlich der Lymphozytenzahl keine wesentlichen Unterschiede:

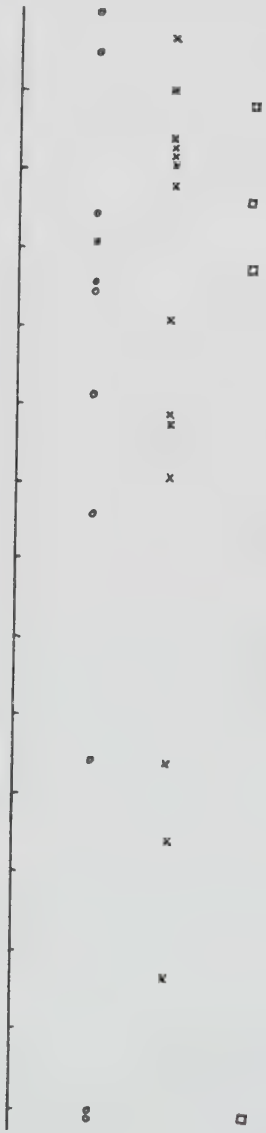
Stad. I: 1444 (s= ± 659)
Stad. II: 1244 (s= ± 390)
Stad. III: 1404

Die sehr hohe Standardabweichung bei diesen Werten ließ eine relativ große Streuung der Werte vermuten und gab Anlaß dazu, die einzelnen Fälle einmal graphisch den Lymphozytenzahlen zuzuordnen (Abb. 5). Hieraus ergibt sich überraschenderweise, daß sich die meisten Werte im Bereich zwischen 800 und 1400 zusammendrängen. Immerhin liegen 9 Werte (31 %) unter der unteren Normgrenze von 1000. Nur 3 Werte aus Stad. I, 3 Werte aus Stad. II und 1 Wert aus Stad. III haben viel höhere mitten im Normbereich liegende Beträge und verursachen dadurch die hohe statistische Streubreite. Ob es sich bei diesen 7 Fällen (25 %) um Varianten im Verlauf der Sarkoidose handelt oder ob die erhöhte Lymphozytenzahl vielleicht nur durch irgendwelche zusätzliche Infektionen (die jedoch in den Krankengeschichten in keinem Fall dokumentiert sind) bedingt ist, läßt sich im Nachhinein nicht klären, sollte jedoch in Zukunft vielleicht Beachtung finden. Auffällig ist auch, daß es sich bei den aus der Reihe fallenden Werten im Stad. I ausnahmslos um Frauen und im Stad. II ausnahmslos um Männer handelt. Läßt man nun diese Gruppe von Werten bei der Berechnung der Lymphozytenzahl fort, so ergeben sich Beträge mit der erwarteten geringeren Streubreite:

Stad. I : 1104 (s= ± 206)
Stad. II : 1070 (s= ± 197)
Stad. III : 1031

Diese Werte erscheinen mir aus den oben angeführten Gründen aussagekräftiger als die oben angegebenen. Auch hier ergeben sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Sarkoidosestadien - auch nicht zum Stadium III, in dem bisher meist eine Normalisierung der Lymphozytenzahl als Folge der Defektheilung beobachtet wurde.

Abb. 5



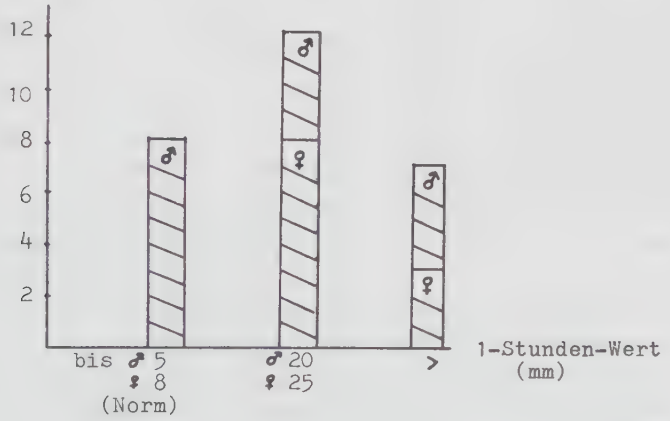
Stad. I: o
Stad. I - II + II: ×
Stad. III □

Lymph. - Zahl

Allerdings könnte bei dem in dieser Hinsicht doch sehr kleinen untersuchten Krankengut die Zahl für das Stad. III auch zufällig so niedrig liegen.

4.2 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Die BSG gewinnt insofern Bedeutung, als sie durch Erhöhung des Globulinspiegels, wie er zum Beispiel nach Sensibilisierung des Organismus durch ein Antigen auftritt, erhöht wird.
Legt man Normwerte von bis zu 5 mm n. W. für Männer bzw. bis zu 8 mm n. W. für Frauen (1-Stunden-Wert) zu Grunde, so ergibt sich die in Abb. 6 dargestellte Verteilung. Während bei den Männern noch 50 % der Patienten in der Norm liegen, weisen sämtliche Frauen höhere Werte auf.
Eine Tendenz zu mäßiger Erhöhung der BSG ist festzustellen.
Abb. 6



Eine Zuordnung der BSG-Werte zu den einzelnen Sarkoidosestadien ergab keine wesentlichen Unterschiede.

4.3 Elektrophorese

Bei den Untersuchungen der Elektrophorese-Ergebnisse legte ich als Normwerte die in den Krankengeschichten auf den Originalbefundbögen abgedruckten Werte zugrunde:

Gesamteiweiß:		7,3 g%	(6,8 - 7,8)
Albumin	:	64,66 %	(s= ± 3,21)
α_1	:	2,68 %	(s= ± 0,46)
α_2	:	7,16 %	(s= ± 0,8)
β	:	9,63 %	(s= ± 1,22)
γ	:	15,87 %	(s= ± 2,59)

Aus der Bearbeitung der Elektrophorese-Ergebnisse von 27 Krankengeschichten (davon 3 nur als Gesamt-Eiweiß-Bestimmung / 5 Krankengeschichten ohne genaue Dokumentation der Elektrophorese) resultierten folgende Ergebnisse:
Der mittlere Gesamteiweißgehalt betrug beim untersuchten Krankengut 7,47 g%, ist also gegenüber der Norm nur leicht erhöht.
Bemerkenswert ist die große Streuung der Werte; immerhin lagen 7 Werte über dem Maximalwert von 7,8 und 2 Werte unter dem Minimalwert von 6,8.
Unterteilt man die ermittelten Werte der einzelnen Fraktionen in Gruppen entsprechend ihrer Differenz zum Statistischen Mittelwert, so folgt (Abb. 7 - 11):

- Beim Albumin zeigt sich eine deutliche Tendenz zur Erniedrigung der Werte.
- Die α_1-Globuline weisen eine mäßige Erhöhung auf.
- Die α_2-Globuline zeigen deutliche Verschiebung zu erhöhten Werten.
- Die β-Globuline weisen eine normale Verteilung der Werte auf.
- Die γ-Globuline zeigen nur eine leichte Tendenz zu erhöhten Werten.

Abb. 7: Albumin

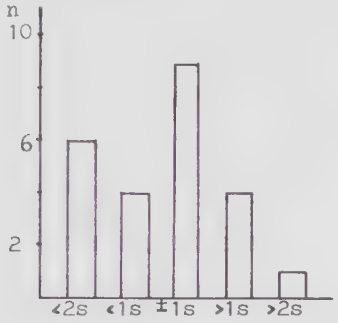


Abb. 8: α_1-Glob.

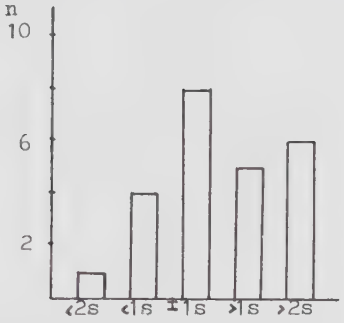


Abb. 9: α_2-Glob.

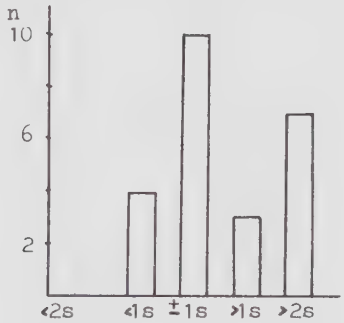


Abb. 10: β-Glob.

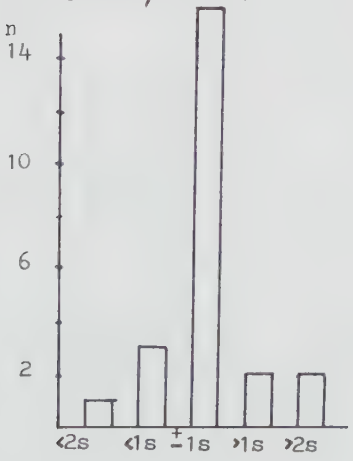
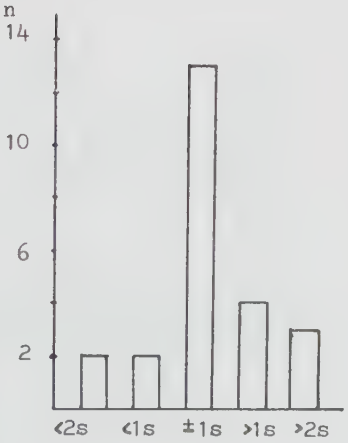


Abb. 11: γ-Glob.



Interessanter ist jedoch auch hier die Relation der ermittelten Werte zu den einzelnen Sarkoidosestadien (Abb. 12 - 16). Hierbei zeigt sich, daß die Albumine vor allem im Stadium II deutlich gegenüber Stadium I erniedrigt sind. Demgegenüber weisen die α_1, α_2 und besonders auch die γ- Globuline im Stadium II deutlich höhere Werte auf als im Stadium I. Die β - Globuline zeigen auch hier weitgehend konstante Werte. Offensichtlich sind es also wohl vor allem Vorgänge im Stadium II der Sarkoidose, die eine Verschiebung in den Werten der einzelnen Eiweißfraktionen hervorrufen.

Im Stadium III scheint sich eine Normalisierung anzubahnen; allerdings ist eine verbindliche Aussage wegen der geringen Zahl der vorliegenden Fälle dieses Stadiums nicht möglich.

Abb. 13 α_1-Globulin

Abb. 12 Albumin

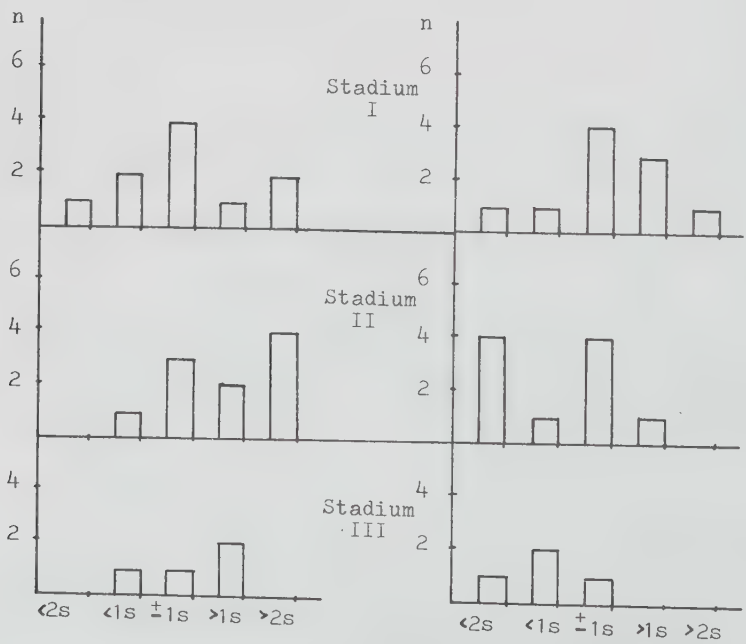


Abb. 14 α_2-Globuline

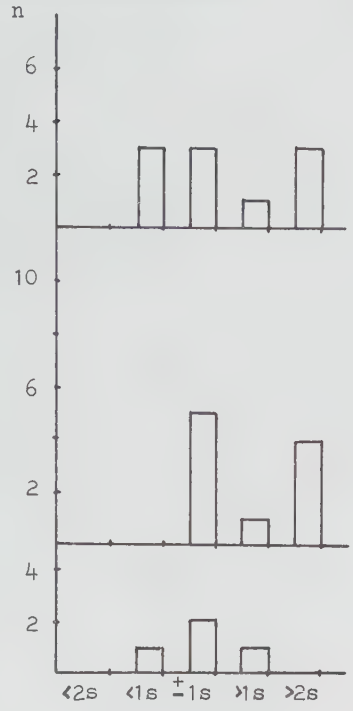


Abb. 15 β-Globuline

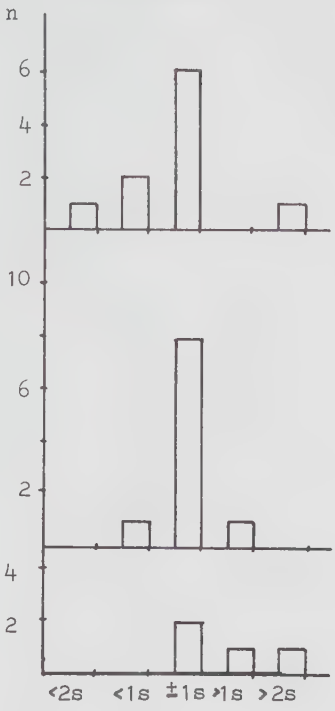
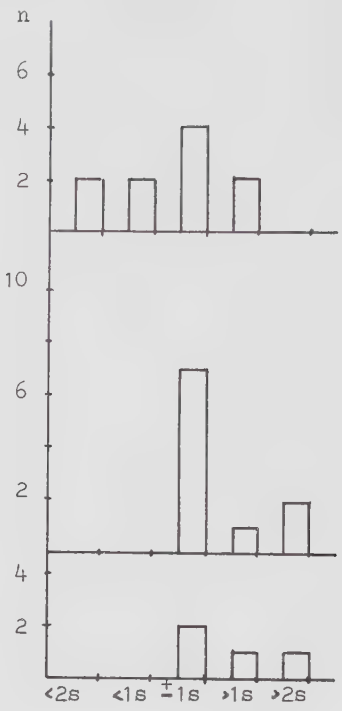


Abb. 16 γ-Globuline



STAD I

STAD II

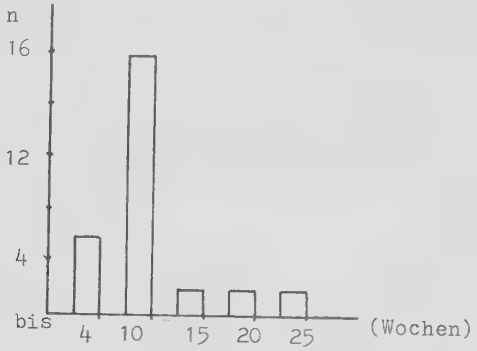
STAD III

5. Therapie

5.1 Dauer des stationären Aufenthaltes

Von den 32 Patienten des untersuchten Krankengutes wurden 31 zur stationären Beobachtung und Behandlung aufgenommen. Die Dauer des stationären Aufenthaltes betrug zwischen 2 und 22 Wochen, bei den meisten Patienten 5 - 10 Wochen (Abb. 17).

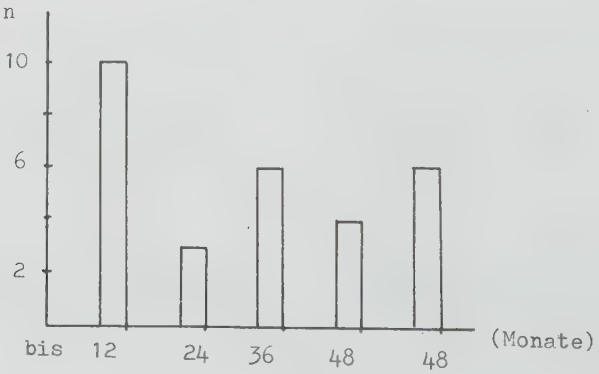
Abb. 17



5.2 Dauer der ambulanten Beobachtung

Von den 32 Patienten wurden 29 an der Bonner Klinik weiter ambulant behandelt bzw. beobachtet. Die ambulante Überwachungszeit betrug zwischen 1 und 78 Monaten, im Mittel ca. 30 Monate (Abb. 18).

Abb. 18



5.3 Art der Therapie

5.3.1 Art der Medikation

Primär keine Behandlung wurde bei 2 von 32 Patienten durchgeführt. Während der Therapie kamen Corticoide (Co), D-Penicillamin (DP), Tuberkulostatika (TbStat), Imurek^{R} (Im) und Aldactone^{R} (Al) allein oder in Kombination miteinander zur Anwendung.
Da bei vielen Patienten mehrere Arten der Medikation je nach Symptomatik angewandt wurden, unterscheide ich in der folgenden Tabelle zwischen Ersteinsatz und sekundärem Einsatz der jeweiligen Behandlungsweise.

Medikament	Anzahl der behandelten Patienten	
	primär	sekundär
Therapia nulla	2	
Co allein	16	1
Co + TbStat	11	
Co + DP	2	5
Co + Im		1
Co + Al	1	
TbStat allein	4	
DP allein		1
Im allein		1
Al allein		1

Die Tabelle zeigt deutlich, daß die Corticoide immer noch ganz klar die Basis der Behandlung bilden.
Bei 30 von 32 Patienten kamen sie zumindest zeitweilig zum Einsatz. Dabei ist einerseits die Tendenz zu erkennen, die früher übliche zusätzliche tuberkulostatische Abschirmung nicht mehr so häufig anzuwenden. Andererseits werden Corticoide in letzter Zeit immer häufiger mit anderen Medikamenten kombiniert, in den beiden letzten Jahren des untersuchten Zeitraumes (1975 / 76) vor allem mit dem D-Penicillamin (8 Patienten).

5.3.2 Dosierung und Dauer

Bei der Corticoid-Therapie wurde normalerweise mit einer Dosis von 40mg/d begonnen. Je nach Schwere der Symptome kamen jedoch auch

Anfangsdosen von bis zur 80 mg/d (in 1 Fall 100 mg/d) zur Anwendung. Die Dosis wurde in der üblichen Weise Schritt für Schritt bis zu einer Erhaltungsdosis von 5 - 10 mg/d reduziert. In neuerer Zeit wurde immer häufiger zur alternierenden Verabreichungsweise übergegangen. Die Dauer der Corticoid-Medikation betrug 1 - 57 Monate, im Mittel ca. 10 - 11 Monate. Bei 9 Patienten wurde eine Dauermedikation notwendig, die bis heute durchgeführt wird.
Das D-Penicillamin (Metalcaptase^{R}) wurde langsam ansteigend in einer Dosis von 2 - 3x 1 Tablette/d verabreicht. Zusätzlich wurden 2 x 1 Biometalle Heyl/Wo gegeben. Die Dauer der Medikation betrug zwischen 10 und 18 Monaten. Einmal mußte die Therapie nach 2 Monaten abgebrochen werden (S.U.).
(Zur Dosierung und Dauer der seltener angewandten Medikamente siehe die folgenden Kapitel zu den Behandlungsergebnissen!)

5.4 Behandlungsergebnisse

5.4.1 Ohne medikamentöse Therapie

Zwei Patienten mit Sarkoidose im Stadium I erhielten primär keine medikamentöse Therapie. Bei der einen Patientin zeigte sich sehr schnell eine deutliche Regredienz der Symptome. Nach 2-jähriger Beobachtungszeit hatte sich der Röntgenbefund normalisiert. Offenbar hatte sich die Sarkoidose von selbst zurückgebildet.
Bei dem anderen Patienten zeigte sich zwar 1 Monat nach Stellung der Diagnose eine erste Regredienz, bis zum 6. Monat erfolgte dann jedoch keine weitere Rückbildung der Granulome, so daß nun eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden mußte.

5.4.2 mit Tuberkulostatika

Bei 4 Patienten (2 x Stad. I, 1 x Stad. II - III) wurde wegen anfänglichen Verdachts auf Tuberkulose eine tuberkulostatische Therapie eingeleitet und für 1 - 3 Monate (in 1 Fall für 8 Monate) durchgeführt. Ein Patient (Stad. II) fühlte sich unter dieser Therapie zwar subjektiv wohler, die anderen Patienten stellten jedoch keine subjektive Besserung fest. Auch war keinerlei Änderung der Röntgenbefunde zu beobachten. Nach endgültiger Stellung der Diagnose "Sarkoidose" wurde eine weiterführende Therapie mit

Corticoiden eingeleitet. Bei diesen Patienten ließ sich also durch tuberkulostatische Therapie in keinem Fall eine Beeinflussung der sarkoidösen Veränderungen hervorrufen.

5.4.3 mit Corticoiden

- bei Stadium I

Von 11 Patienten mit Sarkoidose im Stadium I, die mit Corticoiden behandelt wurden, bemerkten 8 nach den ersten 2 - 4 Wochen der Therapie eine deutliche Besserung ihres Wohlbefindens. 2 Patienten stellten keine Veränderung fest. Bei einer Patientin war das subjektive Wohlbefinden weiter reduziert, was jedoch auf eine zwischenzeitlich durchgeführte Nierenoperation zurückgeführt werden kann.
Eine erste Besserung des Röntgen-Befundes konnte bei 10 Patienten nach den ersten 1 - 3 Monaten Therapiedauer festgestellt werden. Eine Normalisierung des Röntgenbefundes konnte bei 7 Patienten nach 4 Monaten bis 3 Jahren erreicht werden. Ein "stationärer" Zustand wurde bei 3 Patienten erreicht (nach 8 Monaten - 4 Jahren). Bei einem dieser Patienten trat ein Rezidiv auf - nach Absetzen der Corticoide. Bei 1 Patienten kam es nach anfänglicher Regredienz bei Absetzen der Corticoide zu einem Rezidiv. In beiden Fällen wurde eine erneute Therapie eingeleitet.
Von 10 Patienten liegen Lungenfunktionsbefunde vor. Diese ergeben nach 4 - 24monatiger Therapie nur in 2 Fällen eine Besserung der Werte. Bei 1 Patient ist der Befund weitgehend unverändert. Bei 7 Patienten weist der Lungenfunktionstest leicht bis stark verschlechterte Werte gegenüber dem Therapiebeginn auf. Trotz bereits eingetretener deutlicher Besserung des Röntgenbefundes ist also offensichtlich die Lungenfunktion noch reduziert.
Insgesamt war bei 7 von 11 Patienten der aktive Prozeß "Sarkoidose" nach Abschluß der Therapie offensichtlich geheilt. In 2 Fällen wurde ein stationärer Zustand erreicht. In zwei Rezidivfällen war eine Fortsetzung der Therapie (mit DP) notwendig.

- bei Stadium II

Von 13 Patienten mit Stadium I - II, II oder II - III bemerkten 4 nach Einsetzen einer Corticoid-Therapie eine Besserung ihres subjektiven Wohlbefindens, 4 stellten keine Veränderung fest, 3 bemerkten eine Verschlechterung (keine Aussagen bei 2 Patienten). Eine erste Besserung des Röntgenbefundes konnte bei 11 Patienten innerhalb der ersten 1 - 3 Monate festgestellt werden, in 1 Fall trat die erste Besserung nach 14 Monaten auf, ein Patient war vollkommen resistent gegen Corticoide. Eine Normalisierung des Röntgenbefundes wurde bei 3 Patienten, bei 2 Patienten ein stationärer Zustand (nach 16 bzw. 31 Monaten) erreicht. 3 Patienten wurden bei deutlicher Regredienz der Granulome in weitere Behandlung durch ihre Hausärzte entlassen. 2 Patienten zeigten keine endgültige Besserung des Röntgenbefundes (Corticoid-Resistenz). 3 Patienten entzogen sich einer längeren Beobachtung, so daß hier kein abschließender Röntgen-Befund erstellt werden konnte.
Bei 6 Patienten liegen die Ergebnisse mehrerer Lungenfunktionstests vor. 2 Patienten zeigten eine Besserung der Werte unter der Therapie, bei 1 Patient blieb die Lungenfunktion gleich schlecht, bei 3 Patienten wurde eine Verschlechterung der Lungenfunktionswerte während der Therapie beobachtet.

- bei Stadium III

Von 5 Patienten mit Stadium III (davon 1x Stad. I + III) stellten 3 eine Besserung ihres Befindens unter Corticoidtherapie fest, einmal war es herabgesetzt (1x keine Dokumentation).
Eine leichte Besserung des Röntgenbefundes war bei 3 Patienten nach 2 - 6 Monaten, bei den beiden anderen nach ca. 3 1/2 Jahren festzustellen. Wahrscheinlich handelte es sich hierbei jedoch nur um eine Rückbildung noch vorhandener aktiver sarkoidöser Zentren. Eine weitere Besserung des Röntgenbefundes wurde nicht bemerkt.
Bei 4 Patienten (1 entzog sich nach leichter subjektiver Besserung einer weiteren Therapie) liegen Lungenfunktionstests vor. Bei 1 Patienten zeigte sich keine Veränderung der schlechten Werte unter Corticoidtherapie, bei den 3 anderen Patienten verschlechterten sich die Lungenfunktionswerte. Insbesondere wurde ein sich weiterentwickelnder Verlust der Dehnungsfähigkeit der Lunge diagnostiziert.

- Rezidive

Bei 8 Patienten traten Rezidive auf, davon bei 7 Patienten im Lungenbereich. Diese konnten 2x auf Corticoidresistenz und 4x auf wahrscheinlich zu frühes Ausschleichen der Medikation zurückgeführt werden (1x ist die Ursache unklar). 1 Patient hatte jeweils fast genau in 1-jährigen Abständen 3 Rezidive im Bereich der Haut, und zwar jeweils nach 2, 3 und 4 Jahren der Therapie. Dann allerdings war der Prozeß offensichtlich zur Ruhe gekommen. Die Ursache dieser Rezidive war unbekannt.

-Nebenwirkungen

Bei 10 Patienten traten Symptome auf, die offensichtlich auf die Corticoide zurückgeführt werden können. Es handelte sich dabei um 2 Patienten im Stadium I (bei denen sich im einen Fall ein Diabetes, im anderen eine Gewichtszunahme manifestierte), ansonsten um 2 Patienten im Stadium II und um 6 Patienten im Stadium II - III bzw. III, sämtliche mit langdauernder Medikation.
Tabelle der Nebenwirkungen:

- cushingoide Symptome	4
- Psychische Symptome	2
- Gewichtszunahme	2
- Hypertonie	2
- Diabetes	1
- Schlafstörung	1
- Linsentrübung (?)	1

- Beurteilung der Corticoidtherapie

Aus den obigen Ergebnissen lassen sich hinsichtlich der Beurteilung der Corticoidtherapie folgende Schlüsse ziehen:

1. Unter Corticoidtherapie zeigt sich in den meisten Fällen rasch eine Besserung des subjektiven Befindens.
2. Mit großer Sicherheit kann bei den Stadien I und II innerhalb der ersten 3 Monate mit einer Besserung des Röntgenbefundes gerechnet werden.
3. Bei Stadium III trat diese Besserung in geringerem Maße und später ein, bezogen wohl nur auf noch bestehende aktive sarkoidöse Zentren. Fibrosierende Veränderungen werden durch Corticoide

nicht beeinflußt.

4. Die Lungenfunktion selbst wird durch Corticoide nicht in gleich günstiger und schneller Weise beeinflußt. Ihre Besserung hinkt der radiologischen Besserung hinterher (zurückzuführen eventuell auf radiologisch nicht mehr erfaßbare Veränderungen?). Eine anschließende Behandlung dieser Lungenfunktionsschwäche (je nach Art z.B. mit Bricanyl^{R}) ist manchmal notwendig.
5. Insbesondere bei langdauernder Medikation muß mit mäßigen bis schweren Nebenwirkungen gerechnet werden.

5.4.4 mit D-Penicillamin (DP)

Mit diesem Medikament, das ja erst seit kurzem in seiner therapeutischen Wirksamkeit bei Sarkoidose überprüft wird (s.o.) und von dem in dieser Hinsicht noch kaum Behandlungsergebnisse veröffentlicht sind, die von mehr als 3 - 4 Patienten berichten, wurden in Bonn seit 1976 8 Patienten behandelt. Das Medikament wurd, wie bereits erwähnt, bis auf einen Fall 10 - 18 Monate verabreicht. Die Beobachtungszeit beträgt bis heute 19 - 24 Monate, so daß nunmehr von ersten relevanten Erfahrungen mit diesem Medikament gesprochen werden kann.
Behandelt wurden 3 Patienten im Stadium I, 3 Patienten im Stadium II (davon 1x Stadium II - III) und 2 Patienten mit Stadium III. DP wurde 1x allein eingesetzt, ansonsten in Kombination mit Corticoiden (deren Verabreichung bis zur Erhaltungsdosis reduziert wurde).

- Indikation

Die Gründe, die zur Therapie mit DP führten, entnehme man der folgenden Tabelle (bei einigen Patienten traten mehrere Gründe zu):

-Vorliegen fibrosierender Prozesse	3
- Rezidiv bei alleiniger Co-Therapie	2
- Stationär bei alleiniger Co-Therapie	2
- Stationär ohne medikamentöse Therapie	1
- Progredienz bei Co-Therapie	1
- Progredienz bei Imurek-Therapie	1
- Progredienz bei Aldactone-Therapie	1

- Ergebnisse bei Stadium I

1 Patient (S. E. 0109/75) äußerte ein gleichbleibend gutes subjektives Befinden. Bei den beiden anderen Patienten (K. F.0086/75 und M. D. 147/76) war das Allgemeinbefinden subjektiv verbessert.
Unter kombinierter Corticoid-DP-Therapie war nunmehr auch in diesen vorher therapieresistenten Fällen eine Regredienz der Verschattungen im Röntgen-Bild nach 5, 8 bzw. 14 Monaten erkennbar.
Gleichzeitig war bei einem Patienten, von dem mehrere Lungenfunktionstests vorliegen, eine Besserung der Werte dieses Tests in Relation zum Therapiebeginn festzustellen.
Während sich diese positive Entwicklung bei 2 Patienten fortsetzte, kam es leider bei einem Patienten nach Absetzen der Therapie zu einem Rezidiv und zu einem darauf folgenden Abrutschen in das Stadium II.

- Ergebnisse bei Stadium II

Bei einem 38jährigen Patienten (S. S. 0479/74), der sowohl unter Corticoiden wie auch unter Imurek weitere deutliche Progredienz der Krankehit zeigte, konnte innerhalb von 9 Monaten ein stationärer Zustand im Röntgenbefund erreicht werden. Subjektives Befinden und Lungenfunktionstest ließen sich allerdings nicht bessern.
Außerdem wurden bei dem Patienten nach 6 Monaten DP-Therapie im Röntgen-Bild multiple feinfleckige Verdichtungen festgestellt, bei denen es sich um Verkalkungen handeln könnte. Möglicherweise läßt sich dieses ungewöhnliche Bild einer nodulär-sklerosierenden Krankheitsform auf eine eventuell durch DP erzwungene narbige Induration zurückführen. Der Prozeß "Sarkoidose" konnte in diesem stark progredienten Fall im Stadium II - III zum Stillstand gebracht werden. Nach der Histologie der Lungenpunktion mußte an eine Kombination mit einer Begleittuberkulose gedacht werden.
Bei einer 27jährigen Patientin (B. G. 0040/76) (Rezidiv unter Corticoid-Behandlung, starke Atemnot) konnte das subjektive Befinden stark verbessert und insbesondere die Atemnot behoben werden. Der Röntgenbefund zeigte deutliche Besserung; insbesondere hatte sich auch der Lungenfunktionsbefund, vorher gekennzeichnet vor allem durch erhöhten Atemwegswiderstand normalisiert.
Leider mußte die erfolgreiche DP-Medikation nach 3 Monaten abge-

setzt werden, da konfluierende Blutungen unter der Haut, rissige Haut an den Fußsohlen und beschleunigte BSG (45/80) wohl als Folge der Wirkungen des DP auf das Bindegewebe auftraten. Unter einer folgenden Corticoidtherapie, die nunmehr toleriert wurde, hielt allerdings die einmal eingeleitete Besserung nach kurzem stationären Verhalten an. Bei einem 28jährigen Patienten (G. H. 0431/74), bei dem sich trotz 3jähriger Corticoidtherapie und allmählicher Rückbildung der radiologischen Verschattungen fibrotische Narben im rechten Oberlappen und eine Diffusionsschädigung ausgebildet hatten, wurde DP eingesetzt. Endgültige Ergebnisse liegen in diesem Fall noch nicht vor.

-Ergebnisse bei Stadium III

Bei einem 46jährigen Patienten (W. P. 10.11.71), der seit 1973 in Behandlung steht und der bei Corticoid- und Aldactone-Therapie weitere Progredienz der Erkrankung zeigte, hatte sich allmählich eine große Emphysembulla im rechten Oberlappen, Schrumpfung mit blasiger Degeneration im rechten Unter- und Mittellappen und Fibrosierung und blasige Degeneration im linken Oberlappen mit Tendenz zur weiteren Ausdehnung ausgebildet. In dieser prekären Lage wurde eine DP-Therapie begonnen. Innerhalb von 6 Monaten konnte eine deutliche Besserung des vorher stark reduzierten Befindens erreicht werden. Der vorher progrediente Röntgenbefund war nach 11 Monaten "stationär". Die cirrhotischen Veränderungen zeigten stellenweise sogar eine geringe Tendenz zur Rückbildung. Auch der Lungenfunktionstest zeigte nunmehr konstante Ergebnisse. Die Therapie dauert weiter an.

Eine 49jährige Patientin (L. S. 0152/76) (stationär unter Corticoiden, Fibrosenbildung) litt besonders unter Atembeschwerden und Schmerzen im Thorax. Nach 5monatiger DP-Therapie bestand keine Luftnot mehr (auch keine Belastungsdyspnoe). Nach 9 Monaten war die Patientin subjektiv beschwerdefrei.

Nach 11 Monaten Therapie zeigte sich im Röntgenbild zum ersten Mal eine Regredienz der Fibrosen, die bis heute andauert.

Auch die Ergebnisse des Lungenfunktionstests zeigten vom 5. Therapiemonat an deutlich verbesserte statische Funktionswerte und nur noch eine leichte Obstruktion. Allerdings muß ich hinzufügen, daß im 4. Monat der Therapie auf Grund einer offensichtlichen

Rezidivneigung die Dosis von 3 x 1 á 150 mg/d auf 3 x 1 á 300 mg/d erhöht wurde. Die Therapie dauert noch an.

-Rezidive

traten - wie erwähnt - bei 2 Patienten auf. In 1 Fall konnte dies durch erhöhte Dosis des DP revidiert werden, im anderen Fall erfolgte ein Abrutschen aus Stadium I in Stadium II. Offensichtlich lag hier eine Resistenz gegen DP vor.

- Nebenwirkungen

traten bei 2 Patienten auf. In 1 Fall zwangen Blutungen unter der Haut und Schwäche des Hautbindegewebes an den Füßen zum Absetzen der Therapie. Der andere Fall (Verkalkunge, s. o.) dürfte Seltenheitswert haben, falls wirklich ein Zusammenhang mit der DP-Therapie besteht.

- Beurteilung der DP-Therapie

Die Erfahrungen, die hier mit der DP-Therapie gesammelt wurden, zeigen deutlich, daß DP auf die Sarkoidose einen positiven therapeutischen Effekt haben kann.
Insbesondere ist im Stadium III der Erkrankung eine Besserung, sowohl subjektiv wie objektiv, bis hin zur Rückbildung fibrotischer Veränderungen möglich, was wohl durch kein anderes bisher bekanntes Medikament zu erreichen ist.
Aber auch in den Stadien I und II der Erkrankung ist eine Besserung insbesondere des subjektiven Befindens und (in Kombination mit geringen Corticoid-Erhaltungsdosen) auch der Röntgenbefunde zu erreichen. Immerhin handelte es sich bei den hier mit DP behandelten Patienten mit einer Ausnahme um solche, die gegenüber anderen vorausgegangenen Therapien (mit Corticoiden allein, mit Imurek oder mit Aldactone) resistent waren. Allerdings muß auch bei DP mit eventueller Resistenz gerechnet werden.
Irreversible Nebenwirkungen sind kaum zu erwarten. Die bei dem einen Patienten aufgetretenen Verkalkungen wurden meines Wissens bisher noch nie als mögliche DP-Nebenwirkung erwähnt und dürften also zumindest Seltenheitswert haben.
Offensichtlich erfüllt das DP, wenn man die vorliegenden Unter-

suchungen zu Grunde legt, die in es gesetzten Erwartungen als zusätzliches Therapeutikum bei der Sarkoidosebehandlung. Meines Erachtens erfüllt es die Bedingungen, um in Zukunft bei der Therapie des M. Boeck (vor allem in seinen fibrosierenden Stadien) in weiterem Umfange zu finden.

5.4.5 mit Imurek^{R}

wurde bei 1 Patienten (S. S. 0479/74) mit Stadium II angewandt, da unter Corticoidmedikation ein Rezidiv aufgetreten war. Die Therapie wurde in Kombination mit Corticoiden durchgeführt (Dauer: 8 Monate). Es wurde lediglich ein relativ unsicherer stationärer Zustand im Röntgenbefund erreicht, der nicht genau verifiziert werden konnte. Deshalb wurde eine Therapie mit DP angeschlossen.

5.4.6 mit Aldactone^{R}

Aldactone kam mit Corticoiden zusammen (4Monate), dann alleine 29 Monate bei 1 Patienten (W. P. 10.11.71) im Stadium III (ausgedehnte Fibrosen) zur Anwendung. Zunächst ergab sich röntgenologisch eine leichte Besserung, bis hin zu einem vorübergehend stationären Zustand. Nach 22 Monaten allerdings begannen die Fibrosen, sich weiter auszubreiten, die Schrumpfung nahm zu, es bildete sich zudem eine große Emphysembulla.
Nach dieser Verschlechterung, die sich insbesondere auch im Lungenfunktionstest manifestierte, wurde das Medikament abgesetzt und zu einer Therapie mit DP übergegangen.

6. Zusammenfassung

An den Schluß dieser Arbeit möchte ich eine Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse stellen, die aus der Untersuchung der Krankengeschichten resultierten.

Zur Epidemiologie

Der Anstieg der Sarkoidose-Erkrankungen, der von SCHMIDT 1972 (89) festgestellt wurde, hat sich in den untersuchten Jahrgängen weiter fortgesetzt und allmählich auf ein erhöhtes Niveau eingestellt, eine Tendenz, auf die auch an anderer Stelle bereits hingewiesen wurde (82). Männer und Frauen waren gleich häufig betroffen. Erkrankungen waren am häufigsten im 3. Lebensjahrzehnt, bei Frauen zusätzlich im 5. - 6. Lebensjahrzehnt.

Zur Serologie und Immunologie

Die bekannte Depression der Immunreaktionen vom verzögerten Typ wurde an Hand der Tuberkulinreaktion nachgewiesen.
Die Lymphozytenzahl ist bei Sarkoidose erniedrigt. Die gefundenen Zahlen stehen in guter Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (86). Beim hiesigen Krankengut ergab sich allerdings hinsichtlich der Lymphozytenzahl keine Normalverteilung im statistischen Sinne, sondern eine Aufteilung der Patienten in 2 Gruppen:
1 Gruppe mit deutlich erniedrigten Werten, die für sich selbst etwa im Sinne einer statistischen Normalverteilung um einen Mittelwert von ungefähr 1100 Zellen/mm^3 gruppiert war; und eine 2. Gruppe (7 von 29 Patienten), die weit höhere Werte zeigte. Eine Variante im Verlauf der Sarkoidose oder nebenherlaufende Infektionen, die jedoch in keinem Fall dokumentiert waren, könnten dafür die Ursache sein.
Die Ergebnisse der Serumelektrophorese bestätigten die bisher bekannten Veränderungen der einzelnen Fraktionen bei Sarkoidose (46 / 112). Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, daß im Stadium II der Erkrankung die Veränderungen in den einzelnen Eiweißfraktionen größer sind als im Stadium I, während sich im Stadium III möglicherweise eine Normalisierung anbahnt. Offensichtlich kann das Maximum der Produktion an Globulinen - sicherlich ein Ausdruck der Aktivität

des Prozesses - also im Stadium II der Erkrankung vermutet werden.

Zur Therapie_

Bei den hier angewandten Therapiearten stellten sich als besonders effektiv die Corticoidtherapie und die Kombination von DP mit Corticoiderhaltungsdosen heraus. Insbesondere hatte eine (wegen Tb-Verdachts durchgeführte anfängliche) tuberkulostatische Therapie keinen Einfluß auf die Sarkoidose.
Hinsichtlich der Corticoidtherapie konnte die gute Beeinflussung des subjektiven Befindens sowie die sehr sichere röntgenologische Besserung nachgewiesen werden, entsprechend anderen Untersuchungsergebnissen (15 / 53 / 76). Allerdings wird offensichtlich die Lungenfunktion selbst nicht in gleich sicherer und schneller Weise durch die Corticoide gebessert. Als besonders wirkungsvoll erwies sich die Therapie mit DP. Die Vermutungen und Ergebnisse anderer Autoren (21 / 24 / 42) konnten bestätigt werden. Die Lungenfunktion wurde durch DP positiv beeinflußt. Insbesondere konnte die Rückbildung bereits existierender Fibrosen im Stadium III der Sarkoidose nachgewiesen werden. Eine Anwendung des DP in weiterem Umfange als bisher bietet sich meiner Ansicht nach an.

Literaturverzeichnis

1. Arold, C. — Die Behandlung der Sarkoidose in: Hoppe, Bericht über... Schattauer 1965

2. Barbolini, G. Battaglia, S. — Histochemistry of sarcoidotic hyaline Pneumonologie 153/1976 S. 203 - 208

3. Barthel, E. — Alternierende Prednisolontherapie bei Lungensarkoidose Zschr Erkr Atm 145/1976 S. 365

4. — Mediastinoskopie und Narbenkeloide beim M. Boeck Zschr Erkr Atm 145/1976 S. 388

5. Baum, G.L. u. MA — Sarcoidosis and specific etiologic agents: a continuing enigma Chest 63/1973 S. 488

6. Beckert, W. — Diff.-diag. Probleme bei der Lymphknotensarkoidose und -silikose Zschr Erkr Atm 138 S. 265

7. — Vergleichende histologische und klinische Untersuchungen bei thorakaler Sarkoidose Zschr Erkr Atm 132/1970 S. 157

8. — Die Bedeutung der mediastinalen Lymphknotenbiopsie für die Sarkoidosediagnostik Zschr Erkr Atm 131/1970 S. 135

9. Behrend — Immunologie der Sarkoidose Internist 10/1969

10. Belcher, R.W. u. MA — Effect of sera from patients with sarcoidosis on in vitro lymphocyte response Int Arch Allergy 46/1974 S. 183 - 190

11. Bergmann, K.-Ch. — Quantitative IgE-Bestimmung bei Sarkoidose
Zschr Erkr Atm 137/1973 S. 351

12. Block, A.J. u.MA — Alternate day steroid therapy in diffuse pulmonary sarcoidosis
Chest 63/1973 S. 495

13. Bloedner, C.D. — Die Behandlung der pulmonalen Sarkoidose
Dtsch med Wschr 101/1976 S. 86

14. Böttger, D. — Zur prognostischen Bedeutung der absoluten Lymphopenie unter der Prednisolontherapie der chronischen Lungensarkoidose
Zschr Erkr Atm 144/1976 S. 39 ff.

15. — Die Lungensarkoidose. Vermutungen, Tatsachen
Zschr Erkr Atm 139/1974 S. 25 - 92

16. — Die initiale absolute Lymphopenie bei Lungensarkoidose
Zschr Erkr Atm 130/1969 S. 209

17. Bowman, B.U. — On the isolation of infectious agents from granulomas of patients with sarcoid
Am Rev resp Dis 107/1973

18. Brackerts, D. — Tagungsbericht. 6. internationale Sarkoidosekonferenz in Tokio vom 11. bis 15. September 1972
Praxis der Pneumonologie 27/1973 S. 314

19. Braun, J. — Zur Aldactone-Therapie bei ambulanten Patienten mit kardiorespiratorischer Belastungsinsuffizienz
Wien med Wschr 1976 S. 620 ff.

20. Breyne, H. — Behandlung der pulmonalen Sarkoidose
Dtsch med Wschr 101/1976

21. Buchegger, G.
Vankov, T.
Schneiderhan, H.
D-Penicillamen in der Behandlung der Sarkoidose
Med. Klin. 72/1977 S. 2024 - 8

22. Buddecke, E.
Grundriß der Biochemie
de Gruyter 1974

23. Buss, J.
Dörken, H.
Epidemiology of intrathoracic Sarcoidosos in the Federal Republic of Germany
Pneumonologie 153/1975 S. 1 - 20

24. Cegly, U.H.
Meier-Sydow
Kroidl, R.
Kronenberger, H.
Hochdosierte D-Penicillamintherapie (3,6 mg/die) bei Lungenfibrosen
Pneumonologie 150, 261 - 269 / 1974

25. Cegla, U.H.
Kroidl, R.
Meier-Sydow
Thiel, Cl.
Czarnecki, G. v.
Schreiber, F.
Therapy of the idiopathic fibrosis of the lung
Pneumonologie 152/1975 S. 75 - 92

26. Cegla, U.H.
Zur Therapie der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis
Praxis der Pneumonologie 30/1976
S. 680 - 3

27. Chrétien
Saltiel
Mémento immunologique de la sarcoidose
Masson & Cie, Paris 1971

28. Deodhar
Barna
van Ordstrand
Immunologic aspects of chronic berylliosos
Chest 63/1973 S. 312

29. Eder-Gedigk
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie 1977
Thieme

30. Eskenasy, A.
Sensibilisierung und Überempfindlichkeitsreaktionen der Lunge
Zschr Erkr Atm 137/1973 S. 352

31. Ewert, E.G.
Zur Frage der Tuberkulinempfindlichkeit bei Sarkoidose
Praxis der Pneumonologie 30/1976
S. 674 - 9

32.
Nebenwirkungen der Kortikoidtherapie bei Lungensarkoidose
Therapiewoche 25/1975 S. 451

33. Fasske, E.
Todesursachen bei Sarkoidose
Praxis der Pneumonologie 29/1975
S. 170 - 7

34. Favez, G.
Die Sarkoidose
Dtsch med Wschr 100/1975 S. 2574

35. Freerksen, E.
Eine neue Therapie der Sarkoidose und Lungenfibrose?
Intern. Prax 13/1973 S. 589 - 596

36. Friedrich, L.
Zimmermann, F.
Zur Pharmakologie von D.Penicillamin
Arzneimittelforschung 25, Nr. 2 1975

37.
Zum Wirkungseintritt und Abklingen der Wirkung von D-Penicillamin, bestimmt an der Reißkraft der Rattenhaut
Arzneimittelforschung 25, Nr. 3 1975

38. Ganguin
BCG-Schutzimpfung und Sarkoidose
Zschr Erkr Atm 130/1969 S. 126

39. Geraint, J.D.
Therapie der Sarkoidose
Internist 10/1969 S. 316 - 20

40. Girard, J.P.
Cuevas
Fernandez
Aspects immunologiques des granulomatoses pulmonaires aves référence spéciales á la sarcoidose
Schweiz med Wschr 107/1977 S. 175

41. Girard, J.P.
Fernandez
Analyse de la fonction des macrophages dans la sarcoidose
Schweiz med Wschr 107/1977 S. 1462

42. Groß, K.
Unholtz, K.
Therapeutische Beeinflussung der Bindegewebswucherung bei Lungenfibrosen
Pneumonologie 148/1973 S. 201 - 7

43. Gross, N.J. — The paradoxical skin response in sarcoidosis
Am Rev resp Dis 107/1973

44. Gubbawy, H. — Sarkoidose im Kindesalter
Praxis der Pneumonologie 29/1975
S. 490 - 504

45. Günther, C. — Immunologie heute. Allergie
Immunologie 17/1971 S. 167

46. Hamm, J. — Sarkoidose der Lunge
Verh Dtsch Ges inn Med 1975 S. 423 ff.

47. Hedfors, E.
Norberg, R. — Evidence for circulating immune complexes in sarcoidosis
Clin. exp. Immunol. 16/1974

48. — Immunological Aspects of sarcoidosis
Scand. J. resp. Dis 56/1975 S. 1 - 19

49. Helmke, K.
Vekcowsky, H.-G.
Federlin, K. — Klinische und prognostische Bedeutung antinukleärer Faktoren bei einer D-Penicillamin-Therapie
Dtsch med Wschr 100/1975 S. 2198 ff.

50. Hoppe, R. — Bericht über die Tagung der Rheinisch-Westfälischen Tuberkulose-Vereinigung in Düsseldorf am 14. März 1964
Schattauer

51. Hughes D.T.D. — The use of corticosteroids in fibrosing alveolitis and sacoidosis
Acta tuberc pneumol belg 1977 68/1
S. 79 - 86

52. Hurley, T.H.
Sullivan, J.R.
Hurley, J.V. — Die Reaktion auf Kveimtestmaterial bei Sarkoidose und anderen Krankheiten
Lancet 1975/I S. 494

53. Israel, H.J. — A controlled trial of prednison treatment of sarcoidosis
Am Rev resp Dis 107/1973

54. Israel, H.J.
The treatment of sarcoidosis
Postgraduate medical Journal 46/1970 S. 537 - 41

55. James, D.G.
Modern concepts of sarcoidosis
Chest 64, Number 6 1973 S. 675

56. James, D.G.
Neville
Walker
Immunology of sarcoidosis
Am J Med 59/1975 S. 388 - 94

57. Johns, C.J.
Macgregor
Zachary
Ball
Extended experience in the longterm corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis
Ann NY Acad Sci 278/1976 S. 722 - 31

58. Jones, J.V.
Cumming
Asplin
Laszlo
White
Circulating immune complexes in Erythema nodosum and early sarcoidosis
Lancet 1976 S. 153

59. Kaboth
Begemann
Blut
in: Gauer, Kamer, Jung
Physiologie des Menschen
Urban und Schwarzenberg 1971

60. Keller, A.Z.
Anatomic Sites, Age attributes, and rates of sarcoidosis in U. S. veterans
Am Rev resp Dis 107/1973

61. Keller, R.
Immunologie und Immunpathologie
Thieme, Stuttgart 1977

62. Kohout, J.
Untersuchungen zur Immunreaktion vom Spättyp bei Erkrankungen der Lunge
Praxis der Pneumonologie 25/1971 S. 540

63.
Zur Sarkoidose des Zentralnervensystems
Nervenarzt 45/1974 S. 538 - 43

64.
Passive transfer of tuberculin sensitivity in sarcoidosis
Pneumonologie 153/1976 S. 217 - 21

65. Kohout, J. — Die Lymphozytenkultur bei der Sarkoidose
Pneumonologie 144/1971 S. 281 - 7

66. — Ein klinisch-immunologisches Konzept der Sarkoidose
Wien med Wschr 1975 Suppl. 29

67. Kohout, J.
Schnetz, E. — Immunglobuline im Serum und in Lymphozytenkulturen von Patienten mit verschiedenen Erkrankungen
Med Klin 68/1973 S. 43

68. Krebs, P. — Behandlung der Boeck'schen Sarkoidose mit immunosuppressiven Substanzen
Münch med Wschr 111/1969 S. 2307

69. Kueppers, F.
De Remee — Search for specific antibody in sera from patients with sarcoidosis
Ann NY Acad Sci 278/1976 S. 220

70. Liehr, H. — Extrapulmonale Sarkoidose
Med Klin 66/1971 S. 418

71. Loehnen, C.P.
De Remee
Tomasi
Stabot — Regulation of immunologic reactivity in sarcoidosis
Ann NY Acad Sci 278/1976 S. 117 - 24

72. Mannhart, R.
Medici
Tanner — Do steroids influence the course and prognosis of acute sarcoidosis?
Pneumonologie 153/1976 S. 168

73. Martini — Neue Begriffe der Entzündung
Med Klin 68/1973 S. 699

74. Meier-Sydow, J.
u. MA — Die immunsuppressive Therapie von Lungenerkrankungen
Verh. Dtsch Ges inn Med 76/1970 S. 107ff.

75. Meissner, G. — Zur Bakteriologie der Sarkoidose
in: Jensen, E. Wiss. Sitzung Bran. Landesverbd. Bekämpf. TBK. in Bochum März 1971
Praxis der Pneumonologie 25/1971 S. 421

76. Mitchell, D.N.
Scadding, J.G.
Sarcoidosis
Am Rev resp Dis 110/1974

77. Mitchell, D.N.
Rees
A transmissible agent from sarcoid tissue
Lancet 1969, II S. 81

78. Mohr, H.J.
Pathologie der Sarkoidose
in: Hoppe, Bericht über...

79. Morawetz, F.
Kurzer Erfahrungsbericht über die Möglichkeiten einer immunosuppressiven Therapie bei Lungenkrankheiten
Wien med Wschr 124/1974 S. 584

80. Morgenroth, K.
Fasske, E.
Untersuchung der mediastinalen Lymphknoten-Sarkoidose mit dem Elektronenmikroskop
Beitr. Path. 153/1974 S. 51

81. Müller, R.W.
Tagungsbericht. Europäisches Symposion über die Sarkoidose vom 23. bis 25. September 1971 in Genf
Praxis der Pneumonologie 27/1973

82. Neumann, C.
Zur Epidemiologie der Sarkoidose
Pneumonologie 149/1973 S. 229 - 36

83. Nimni, M.D.
Bavetta, L.A.
Collagen defect induced by Penicillamin
J biol chem 243/1968 S. 1457

84. Protivinsky, R.
Tagungsbericht. 8. Kollegium der Bad Reichenhaller Forschungsanstalt für Krankheiten der Atmungsorgane vom 13. - 15. Juni 1975 in Bad Reichenhall
Prax der Pneumonologie 29/1975 S. 587

85. Pschyrembel
Klinisches Wörterbuch
De Gruyter, Berlin/New York 1975

86. Ramachandar, K.
Douglas
Siltzbach
Taub
Peripheral Blood lymphocyte subpopulations in sarcoidosis
Cell Immunol 16/1975 S. 422

87. Roth, I.
Erster Bericht über eine kontrollierte klinische Untersuchung zur Prednisolon-Behandlung der thorakalen Sarkoidose
Zschr Erkr Atm 142/1975 S. 49

88. Schmidt, M. u. MA
Der Einfluß vom Tuberkulin und Kveim-antigen auf den RNS-Stoffwechsel menschlicher Monozyten in vitro. Untersuchungen an Gesunden und Patienten mit Sarkoidose
Verh Dtsch Ges inn Med 76/1970

89. Schmidt, U.
Symptomatologie und Verlauf der Sarkoidose
Dissertation, Bonn 1972

90. Schubotz, R. u. MA
Häufigkeit und Diagnostik der Sarkoidose bei ambulanten Patienten
Verh Dtsch Ges inn Med 1975 S. 1389

91. Schümeyer
Über die klinische Bedeutung von Lungenfunktionsstörungen
Beiträge Silikoseforschung, Bochum 1963

92. Schumacher, K.
Grundlagen der immunsuppressiven Wirkung von D-Penicillamin
Internist 16/1975 S. 460 - 5

93.
Sekundäre Defektimmunopathien
Internist 18/1977 S. 255 - 63

94. Seidel, H.
Die medizinische und berufliche Rehabilitation sowie die versicherungsmedizinische Beurteilung der Sarkoidose
Praxis der Pneumonologie 27/1973 S. 743

95. Semenzato, G.
Amadori
Cipriani
Tosator
Gasparotto
L'immunologie cellulaire dans la sarcoidose
Schweiz med Wschr 107/1977 S. 1744

96. Singal, D.P.
Alpers
Clancy
Mechanisms of impaired T-lymphocate function in sarcoidosis
Prog clin biol Res 16/1977

97. Specht, H.
Sarkoidose und Lungenfunktion
Praxis der Pneumonologie 28/1974 S. 99

98. Stone, D.J.
A long-term study of sarcoid and its modification by steroid therapy. Lung function and other factors in prognosis
Am J Med 41/1966 S. 528

99. Suda, J.
Tagungsbericht. Erste russische Allunionskonferenz über Diagnose, Klinik und Behandlung der Lungensarkoidose
Prax. d. Pneumonologie 30/1976 S. 383

100. Svanborg, N.
Studies on the cardiopulmonary function in sarcoidosis
Acta med Scand Supp 366/1961
Accomp. Vol. 170

101. Turiaf u. MA
Traitement de la sarcoidose par les dérivés de la cortison
in: Müller, Tagungsbericht Genf 71
Praxis der Pneumonologie 27/1973

102.
Les récidives tardives de la sarcoidose médiastino-pulmonaire traitée sans interruption pendant 2 ans par la cortisone
Ann Méd int 124/1973 S. 31

103.
Manifestations immunologiques au cours de la sarcoidose
La Nouvelle Presse Médicale 1973

104. Turiaf
Johns
Teirstein
Tsuji
Wurm
The problem of the treatment of sarcoidosis: Report of the Subcommittee on therapy
Ann NY Acad Sci 278/1976 S. 743

105. Vojtek, V.	Sarkoidose im Kindesalter Praxis der Pneumonologie 30/1976
106. Westerhof, L. v. Ditmaars Der Kinderen Thejssen Schwans	Recovery of adrenocortical function during long-term treatment with corticosteroids Br. Med J 1970 S. 534
107. Wolnik	ABO-Blutgruppenverteilung bei M. Boeck Zschr Erkr Atm 134/1971 S. 111
108. Wurm, K.	Klinik und Ätiologie der Sarkoidose in: Hoppe, Bericht über...
109.	Sarkoidose (M. Boeck) Med Klin 66/1971 S. 415
110.	Differentialdiagnose von Sarkoidose und interstitiellen Lungenerkrankungen aus röntgenologischer Sicht Med Klin 71/1976 S. 385
111. Wurm, K. u. MA	Tagungsbericht 1966 Praxis der Pneumonologie 21/1967 S. 491
112. Young, R.C.	Alpha$_1$ antitrypsin levels in Sarcoidosis: Relationship to disease activity Chest 64, No 1/1973
113. Young, R.L. Harklerod London Weg	Pulmonary sarcoidosis. A prospective evaluation of glucosteroid therapy Ann Intern Med 1970 S. 207
114. Zaumseil	Der Wert des Kveimtests in der ambulanten Diagnostik der Sarkoidose Zschr Erkr Atm 145/1976

Ich danke Herrn Professor Dr. Schwabe
für die Überlassung des Themas und seine
freundliche Unterstützung und Beratung.

Lebenslauf

Am 9. Oktober 1954 wurde ich als zweiter Sohn des Zollbeamten Franz Arnolds und seiner Frau Anna, geb. Proskotschil in Heinsberg geboren.

In Erkelenz besuchte ich von 1961 - 1965 die Volksschule und von 1965 - 1973 das Städt. neuspr. Gymnasium für Jungen, wo ich 1973 das Abitur bestand.

Vom 1. 7. 1973 bis zum 30. 9. 1974 leistete ich den Grundwehrdienst bei der Bundeswehr.

Im Wintersemester 1974/75 begann ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn mit dem Studium der Zahnmedizin.

Hier bestand ich am 24. März 1977 die Zahnärztliche Vorprüfung und am 21. Dezember 1979 die Zahnärztliche Prüfung.